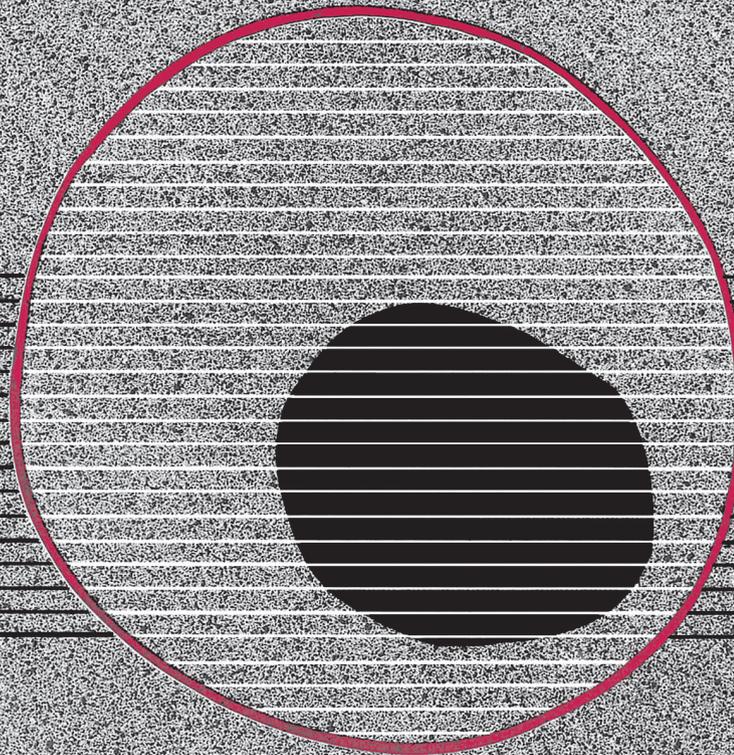


revisiones en

CANCER

CÁNCER COLORRECTAL (III)

VOL. 25, NÚM. 3, 2011

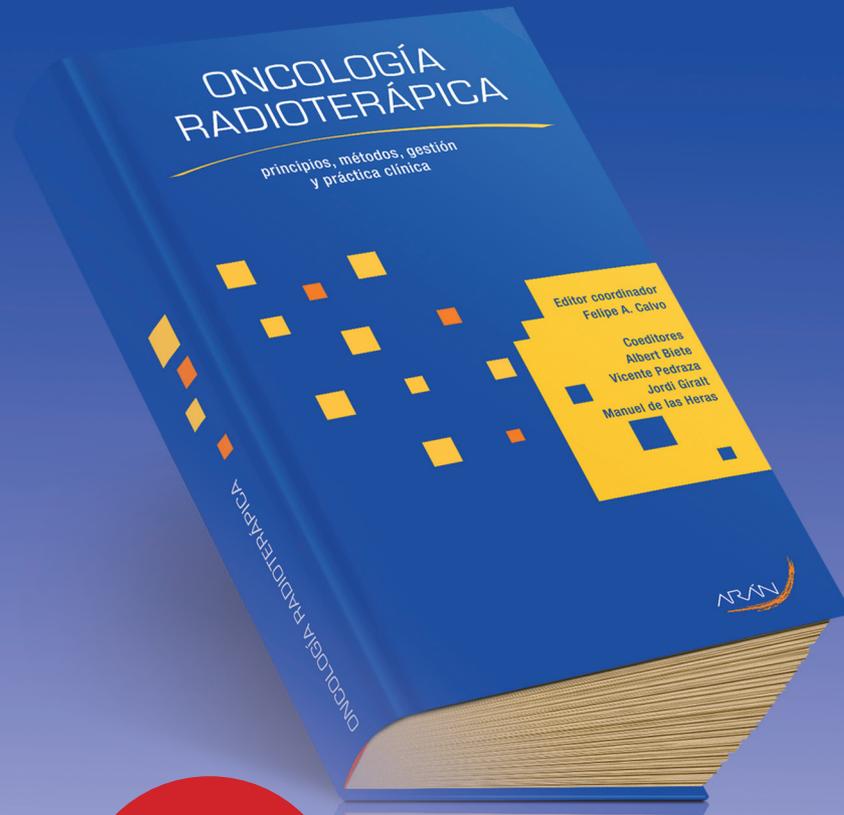


ONCOLOGÍA RADIOTERÁPIA

principios, métodos, gestión
y práctica clínica

Editor coordinador: Felipe A. Calvo

Coeditores: Albert Biete, Vicente Pedraza, Jordi Giralt, Manuel de las Heras



- Más de 100 autores
- Más de 1.500 páginas
- Múltiples imágenes
- 215 x 275 mm
- Encuadernación de lujo

310 €

Para pedidos envíe esta tarjeta a:



Castelló, 128, 1º
Tel.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
28006 Madrid
e-mail: pedidos@grupoaran.com
www.grupoaran.com

Deseo recibir ejemplares

Apellidos y nombre

Dirección

Población y provincia..... C. P.

Teléfono Fax

e-mail.....

Especialidad.....

Centro de trabajo.....

Forma de pago: Contra reembolso Talón

revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klasterky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2011. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.

Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

CANCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- | | |
|---|-------|
| <input type="checkbox"/> MIR y Estudiantes*: | 50 € |
| <input type="checkbox"/> Médicos Especialistas: | 76 € |
| <input type="checkbox"/> Organismos y Empresas: | 121 € |
| <input type="checkbox"/> Extranjeros (zona Euro): | 296 € |
| <input type="checkbox"/> Resto de países: | 402 € |

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2011

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en

CANCER

(6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
- Mediante talón n.º _____ que adjunto
- Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CANCER**

BANCO/CAJA _____
DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____
TITULAR DE LA CUENTA _____
CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma) _____ de _____ de 20 _____

DOCUMENTO PARA EL BANCO



Más información o envíos a:

Castelló, 128 - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 25

NÚM. 3

Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal primario V. Borrego-Estella, A. Serrablo, J. M. Artigas	91
¿Cómo debemos tratar los estadios II del cáncer colorrectal? P. García Alfonso, C. Grávalos, M. C. Riesco, A. Muñoz Martín, M. Blanco Codeisido, S. Álvarez Suárez	100
Tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de origen colorrectal J. C. Rodríguez Sanjuán	111
Quimioterapia para el cáncer colorrectal metastásico C. Guillén Ponce, M. J. Molina Garrido, R. Ferreiro Monteagudo, A. Carrato	120
Advances in molecular biology and drug development in colon cancer J. García-Foncillas	133
Células tumorales circulantes en cáncer colorrectal B. García-Paredes, M. Maestro, M. Vidaurreta, J. Sastre, E. Díaz-Rubio	142

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 25

No. 3

Surgical treatment of primary colorectal cancer V. Borrego-Estella, A. Serrablo, J. M. Artigas	91
How should we manage stage II colorectal carcinoma? P. García Alfonso, C. Grávalos, M. C. Riesco, A. Muñoz Martín, M. Blanco Codeisido, S. Álvarez Suárez	100
Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer J. C. Rodríguez Sanjuán	111
Chemotherapy metastatic colorectal cancer C. Guillén Ponce, M. J. Molina Garrido, R. Ferreiro Monteagudo, A. Carrato	120
Advances in molecular biology and drug development in colon cancer J. García-Foncillas	133
Circulating tumor celled in colorectal cancer B. García-Paredes, M. Maestro, M. Vidaurreta, J. Sastre, E. Díaz-Rubio	142

Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal primario

V. BORREGO-ESTELLA, A. SERRABLO, J. M. ARTIGAS

Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

RESUMEN

El cáncer de colon y recto (CC, CR) es una de las neoplasias malignas más frecuentes en la Unión Europea; es el cáncer más frecuente en España y la segunda causa de muerte por cáncer por detrás del de pulmón. Su diagnóstico precoz y tratamiento quirúrgico es la base de la curación. La cirugía laparoscópica, la quimiorradioterapia neoadyuvante, la cirugía endoanal y los equipos multidisciplinares ha sido lo que más se ha desarrollado en esta última década.

La futura aportación de la inmunohistoquímica y el estudio genético es lo que abre más oportunidades de conocimiento y tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorrectal. Cáncer de colon. Cáncer de recto. Cirugía. Laparoscopia.

ABSTRACT

The colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignancies in the European Union and it is the most common cancer in Spain and the second leading cause of cancer death after lung cancer. Early diagnosis and surgical treatment is the basis to achieve the cure. Laparoscopic surgery, neoadjuvant chemoradiotherapy, endoanal surgery and the multidisciplinary teams has been what has developed more in the last decade.

The future contribution of immunohistochemistry and genetic study is opening up many more opportunities for knowledge and treatment.

KEY WORDS: Colorectal cancer. Colon cancer. Rectal cancer. Surgery. Laparoscopy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer en términos biológicos y de respuesta al tratamiento es muy heterogéneo. Debido a esa heterogeneidad, que compromete las opciones terapéuticas, la clasificación del mismo, según su naturaleza biológica, es fundamental para elegir la terapia para cada paciente con cáncer (1). Pero esto no se circunscribe sólo a la variabilidad de órganos afectados sino también, a entidades como el cáncer colorrectal (CCR), que ya en su denominación se subdivide tanto clínica como quirúrgicamente en dos entidades con comportamientos evolutivos, pronósticos y de supervivencia diferentes, y con alternativas quirúrgicas distintas con diferente morbimortalidad.

El cáncer de colon y recto (CC, CR) es una de las neoplasias malignas más frecuentes en la Unión Europea (2); es el cáncer más frecuente en España y la segunda causa de muerte por cáncer por detrás del de pulmón, aunque las cifras se sitúan por debajo de la media europea (2,3). Dentro de España existen diferencias de incidencia por áreas geográficas. Las más elevadas se encuentran en Mallorca, Navarra, Cataluña y Murcia (4). La mortalidad en 2007 por CCR fue para ambos sexos 13.495 personas. Además, tras el de mama es el tumor más prevalente y se acercan a supervivencias medias del 61,4% a los 5 años. Eso da una idea de la entidad del problema y de cómo la cirugía dentro de un enfoque multidisciplinar y siendo la única opción curativa debe afrontar su tratamiento. Este será diferente para el CC y para el recto CR.

La evaluación preoperatoria en el paciente con CC sigue los circuitos similares a cualquier otra patología que lleve a una cirugía mayor. Desde el punto de vista oncológico es importante evaluar la extensión tumoral y la presencia de tumores sincrónicos. Esto hace necesario, además de la radiografía de tórax y ecografía abdominal, una colonoscopia y una TAC toracoabdominal. En esta última, se valorarán la afectación de órganos vecinos y las metástasis, con la intención de prescribir neoadyuvancia o rescate quirúrgico completo en el Comité de Tumores, foro multidisciplinar necesario para garantizar la excelencia. La colonoscopia es necesaria y si no es posible (paciente ocluido o con estenosis infranqueable) deberá realizarse con posterioridad y solicitar una enema opaco con doble contraste o una TAC colonoscopia virtual.

Se ha realizado una revisión previa muy exhaustiva en esta revista de Cerdán y cols. (2) donde vienen reflejados con detalle el estudio preoperatorio. Han existido mejoras en las técnicas de imagen TAC helicoidal trifásica, RM y PET-TAC más accesible y en el abanico de tratamientos antiangiogénicos que ha llevado a una tasa de respuesta en estadio III del 70% (cetuximab y bevacuzimab). Además, se ha extendido el uso del abordaje laparoscópico tanto para el colon y recto como para el hígado. Existen centros con un 30% de sus hepatectomías por abordaje laparoscópico (5).

En cuanto al CR, en la última década no han existido muchos cambios en la preparación preoperatoria, en la profilaxis tromboembólica y en el estudio oncológico salvo la accesibilidad a la RM pélvica y a la difusión de la ecografía endorrectal y la expansión de la PET-TAC dentro del protocolo en la unidades específicas y multidisciplinarias en la que se funciona, que han expandido las indicaciones quirúrgicas, han ajustado tiempos y tratamientos. En el uso del *fast-track*, la ausencia, preconizada por varios estudios, de la preparación preoperatoria del intestino está dentro del axioma "recomiendo no hacerlo pero yo lo hago".

En el año 2006 la Asociación Española de Cirujanos (AEC), decidió implantar un programa cuyos objetivos eran conseguir saber y mejorar si era posible las tasas de: recidiva local y supervivencia a los cinco años de la operación (6). Consistió en la formación de equipos multidisciplinarios y auditar los resultados, su nombre es conocido como Proyecto Vikingo. En los primeros análisis no hubo diferencias con los grupos escandinavos.

Los tumores del recto, usualmente se clasifican en tres tercios: altos, medios y bajos. Los estándares de cirugía curativa son las operaciones en las que no hay invasión microscópica del margen de resección circular (< 1 mm se considera afecto un MRC invadido es un factor pronóstico independiente de la recidiva local y por tanto de la mortalidad por cáncer) y en las que no se ha producido una perforación del tumor, hay un número entre 12-15 ganglios linfáticos y una integridad del mesorrecto (7).

Las técnicas quirúrgicas: resección anterior de rectosigma, resección anterior de recto baja o ultrabaja, amputación abdominoperineal o la operación de Hartmann deben tener las mismas características y objetivos

de calidad, independientemente de la vía de abordaje abierta o laparoscópica.

CRIBADO POBLACIONAL DEL CÁNCER CCR

El CCR es una enfermedad que, por sus características biológicas y de impacto socioeconómico, cumple perfectamente las condiciones para ser objeto de cribado. La alta prevalencia de este tipo de tumor y la existencia de su precursor, el adenoma cuyo diagnóstico y tratamiento (polipectomía endoscópica) puede alterar la historia natural de la enfermedad y mejorar su pronóstico, justifican ampliamente los esfuerzos en la implantación de los programas de cribado poblacional. En la actualidad, la utilidad del cribado en la población mayor de 50 años y con riesgo medio de padecer CCR está fuera de toda duda, debido a la evidencia científica aportada tanto por los estudios prospectivos aleatorizados como por los de casos y controles (8).

Además, se han puesto de manifiesto otros beneficios después de la implantación de programas de cribado de CCR, que incluyen no sólo el diagnóstico precoz del CCR (prevención secundaria), sino también la disminución de la incidencia de la enfermedad (prevención primaria), la cual según el método de cribado puede oscilar entre el 20-58%. Es por ello que el prestigioso National Polip Study Group ha estimado que, después de un programa de cribado y de un control endoscópico adecuado, podría llegar a evitarse hasta el 90% de los casos de CCR (9).

FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD POSTOPERATORIA EN EL CCR

Conocer la mortalidad postoperatoria del CCR tiene una gran importancia por ser uno de los indicadores de calidad de un proceso asistencia y permite compararnos con los estándares. En la guías españolas se recomienda que la mortalidad postoperatoria sea menor del 5% en la cirugía programada y menor del 20% en la cirugía urgente. Por otra parte, el conocer sus factores de riesgo nos conduce a poder informar individualmente a cada paciente en función de ellos (10).

La edad es uno de los factores de riesgo que se describe habitualmente (11,12). Alves y cols. (12) dividen a los pacientes en sólo 2 grupos, y encuentran que la mortalidad en los mayores de 70 años se multiplica por 2,2. Fazio y cols. (11) hacen más subgrupos, y hallan respectivamente unas OR de 3,3 para los pacientes de 65-74 años, de 4,8 para los pacientes de 75-84 años, y de 9,5 para los pacientes de más de 85 años. Esto no quiere decir que la edad avanzada contraindique la cirugía, pero sí que tenga una gran implicación para valorar cuidadosamente su realización de forma individualizada, según el estado del paciente y las características del tumor.

La cirugía urgente es otro de los factores relacionados ya que aproximadamente triplica la mortalidad en la mayoría de las series. Hasta un tercio de los pacientes

con CCR se puede presentar de manera urgente con un tumor complicado, una situación de alta mortalidad que implica, además, peor pronóstico a largo plazo. El CC es la primera causa de oclusión de colon, un 60% de los casos en la población anciana (12). El porcentaje de CC que se presenta con oclusión completa descrito en la literatura varía entre un 8 y un 29%. El riesgo de oclusión depende, entre otros factores, de la localización del tumor; es más frecuente la oclusión de tumores del ángulo esplénico (49%), seguida de los del colon izquierdo o derecho, con similar riesgo (el 23 y el 22%, respectivamente), mientras que es rara la oclusión del recto (13,14).

La perforación es una complicación mucho menos frecuente que afecta a un 2-12%, 24 de los pacientes con CC. El CC perforado es la segunda causa de peritonitis de causa colónica después de la diverticulitis aguda perforada, el 38% de los casos. Aunque la perforación puede ocurrir de manera diastásica, proximalmente al tumor, y como complicación de la oclusión, la forma más frecuente de perforación es a nivel del propio tumor por necrosis del tejido neoplásico (el 65% de los casos) (15).

Existen diferencias en las características y la incidencia del CC y el CR que hacen importante su distinción en los estudios. Los factores más importantes son: la preponderancia del tratamiento electivo sobre el urgente en el CR por la menor tasa de complicaciones que requieren intervenciones urgentes de los tumores rectales; las posibles diferencias en los factores pronósticos; la mayor dificultad técnica de la disección pelviana, que requiere de un aprendizaje específico y avanzado y tiene implicaciones tanto para la realización de cirugía radical como para la de anastomosis seguras; la mayor tasa de fijación a estructuras vecinas y el lugar de la radioquimioterapia neoadyuvante y la radioterapia adyuvante en el manejo del CR no indicados para los tumores de colon (16).

Mientras que se acepta ampliamente que la estrategia para el manejo de los tumores oclusivos en el tercio medio del colon trasverso o próximos es una hemicolectomía derecha ampliada o derecha simple con anastomosis ileocólica, el tratamiento de las urgencias del colon izquierdo sigue siendo un tema controvertido (15).

Hoy se acepta que la resección tumoral es el tratamiento de elección de los pacientes con CC izquierdo ocluido. Por otra parte, la prótesis autoexpandible constituye una alternativa terapéutica eficaz en pacientes con oclusión de intestino grueso (15).

En lo que respecta a la complicación por perforación de los tumores de colon izquierdo, actualmente el manejo más ampliamente aceptado es la resección y colostomía terminal (operación de Hartmann). Los factores pronósticos más aceptados del CC, complicado y no complicado, son los anatomopatológicos, como muestra el hecho de que las clasificaciones de estadificación del CC se basen en la invasión de la pared intestinal y de los ganglios linfáticos, además de en la presencia de metástasis. Otros factores histológicos considerados relevantes son la invasión vascular, principalmente venosa, que

se ha relacionado con el estadio y el grado tumoral y ha resultado factor pronóstico independiente en numerosos estudios, en particular cuando afecta a los vasos extramurales, y el grado de diferenciación, a pesar de que para éste no se ha observado un valor pronóstico uniforme (15).

Las neoplasias colorrectales complicadas se presentan en un estadio avanzado, con mortalidad postoperatoria más elevada y peor pronóstico general cuando se las compara con las neoplasias no complicadas. Estas diferencias disminuyen cuando los pacientes se clasifican por estadio tumoral. La cuestión principal consiste en seleccionar al paciente candidato a una intervención que combine el control de la complicación que pone en riesgo inmediato su vida y el de la enfermedad tumoral. A pesar de que la prioridad absoluta es siempre preservar la vida del paciente grave y de que, en general, el CC complicado se presenta en estadios más avanzados de la enfermedad, el objetivo del cirujano debería ser ofrecer el tratamiento más adecuado según los principios de la cirugía oncológica, siempre que las condiciones del paciente lo permitan. Probablemente, sólo respetando estos principios se podría conseguir acercar las tasas de supervivencia tras cirugía urgente a las obtenidas después de la cirugía electiva del CC (15).

La existencia de enfermedades asociadas o de un mal estado físico incrementa la morbimortalidad postoperatoria. El estado físico se puede valorar de forma global y simple con el grado ASA, que está claramente asociado a la mortalidad postoperatoria tanto en la literatura médica. Puede argumentarse que el grado ASA es bastante inespecífico, pero es el sistema de clasificación de riesgo más simple y universal, por lo que es el utilizado en la mayor parte de las revisiones (11-13).

Se han descrito diferentes enfermedades y síndromes que se asocian a una mayor mortalidad, como ascitis, accidente cerebrovascular y comorbilidad neurológica. También se han asociado diversos trastornos analíticos a la mortalidad, como la hipopotasemia, la trombocitopenia, la hipernatremia y la hiponatremia (13).

El nivel de hemoglobina o el nivel de hematocrito como posibles factores de riesgo no se analizaron en la mayor parte de las publicaciones. Fazio y cols. (11) encuentran que el hematocrito menor de 31 está asociado a mayor mortalidad.

El sexo masculino condiciona mayor mortalidad en algunas revisiones (17).

La cirugía de los tumores más evolucionados tiene una mayor mortalidad, que se relaciona con el estadio tumoral, con la irreseccabilidad tumoral o con la cirugía paliativa (11-13).

La localización colónica con respecto a la rectal se acompaña de una mayor mortalidad, pero sin tener una asociación en el estudio multivariante. Se han descrito otros factores como el sobrepeso (16) y status sociocultural bajo (11-13,18).

Existe numerosa literatura médica que relaciona el número de pacientes atendidos por el hospital y por el cirujano con los resultados, que mayoritariamente concluyen que a menor número de pacientes mayor mortalidad postoperatoria (10).

ESCISIÓN TOTAL DEL MESORRECTO (ETM)

El CR, además de ser uno de los tumores más frecuentes, genera problemas terapéuticos no sólo por la propia disección anatómica quirúrgica, sino por los resultados tan dispares en cuanto a cifras de recidiva local (RL) y supervivencia. En España, se desconocen las tasas nacionales de RL, y la supervivencia general de estos pacientes es del 50,6%. El CR genera controversia por los problemas terapéuticos que conlleva debido a la dificultad técnica por su localización anatómica; por su relación con el mecanismo esfinteriano; por su relación con el sistema urológico-sexual y también por los problemas de resultados esperados en términos de morbimortalidad, tasa de RL y tasa de supervivencia libre de enfermedad (19).

En 1982, Heald y cols. (20) publicaron los resultados de la técnica de la ETM con cifras de RL inferiores al 4% en resecciones curativas. A partir de estos resultados y debido a la gran variabilidad de resultados existentes entre cirujanos y hospitales, empezó la progresiva implantación de esta técnica. Los estudios prospectivos y multicéntricos realizados en Dinamarca (21), Países Bajos (22) y Noruega (23) han demostrado que la implantación de la ETM ha disminuido la tasa de RL y aumentado la supervivencia. Así, la correcta difusión y la implantación de esta técnica quirúrgica, junto con el trabajo en equipos multidisciplinarios, han sido esenciales para la puesta en marcha de programas nacionales educativos consiguiendo la estandarización de la ETM (24).

La gran variabilidad de resultados en cuanto a cifras de RL y supervivencia se ha relacionado con diversos factores, entre los que destaca la técnica quirúrgica. Hay un creciente reconocimiento en Europa de que la tasa de RL está directamente relacionada con el factor cirujano (25,26). En el tratamiento quirúrgico del CCR y, más específicamente, en el CR, diferentes estudios han puesto de manifiesto que el cirujano es un factor pronóstico independiente, que influye en el riesgo de morbimortalidad, recurrencias y supervivencia (27). Su incidencia aumentó con al utilización de mecanismos de auto-sutura mecánica que permitió realizar anastomosis bajas.

En los resultados del tratamiento quirúrgico del CR no sólo influyen las características anatomopatológicas del tumor, la terapia neoadyuvante y la meticulosidad de la cirugía, sino que la experiencia del cirujano colorrectal es un factor decisivo y fundamental en los resultados, con la valoración de las complicaciones, la incidencia de cirugía conservadora de esfínteres y la recidiva local. Es por ello que este tipo de pacientes deberían ser intervenidos por cirujanos expertos pertenecientes a una unidad de cirugía colorrectal, que realizan este tipo de intervenciones de una forma cotidiana y habitual, y no por cirujanos que la realizan de forma aislada y ocasional. En el caso de no existir estas unidades en el hospital, se debería formar a algún miembro del equipo en el tratamiento quirúrgico del CR para mejorar los resultados en esta patología. Así pues, es nuestro deber optimizar el tratamiento del CR mediante la implantación de la ETM ya que el factor pronóstico más

importante, el cirujano, no se puede controlar mediante ensayos clínicos. La ETM precisa de un aprendizaje y un volumen adecuado de pacientes/año, así como de un instrumental adecuado para su correcta realización (28).

La información de la calidad del mesorrecto es de gran valor pronóstico y a su vez un índice muy fiable para auditar la calidad de la cirugía. El grado de integridad de la fascia visceral del mesorrecto permite establecer 3 niveles de calidad cualitativos del mesorrecto: a) íntegro o satisfactorio; b) parcialmente íntegro; y c) insatisfactorio (28,29). Además, esta evaluación es aplicable tanto si se preservan los esfínteres como si se realiza una AAP. La evaluación macroscópica de la calidad del mesorrecto es un dato de interés anatomopatológico en relación estrecha con el margen circunferencial (MC). La importancia pronóstica de la afectación del MC es un hecho difícil de cuestionar. La coloración con tinta china de la superficie del mesorrecto así como los cortes secuenciales y transversales permiten estudiar macro y microscópicamente el MC. En la cirugía del CR existe abundante evidencia científica de la importancia pronóstica, ya que la afectación tumoral de este margen se considera la principal causa de recidiva local. La tasa de afectación del MC puede variar de forma notable entre cirujanos a pesar del especial adiestramiento en la ETM. Existe evidencia científica acerca del comportamiento del MC afecto como una variable pronóstica independiente, con un riesgo relativo 12 veces superior respecto a la RL y de 4,7 respecto a la recidiva sistémica, y con un impacto pronóstico muy superior a otros factores que se consideran adversos, como la presencia de ganglios positivos (30).

MICROCIRUGÍA ENDOSCÓPICA TRANSANAL (TEM)

La TEM es una técnica quirúrgica introducida en los años ochenta por Buess y cols. (31) como respuesta a la dificultad técnica de la exéresis de tumores en la ampolla rectal. Clásicamente, el procedimiento más utilizado en el tercio inferior del recto ha sido la exéresis endoanal, que está limitada por la distancia de las lesiones hasta 7-8 cm del margen anal. Esta técnica está dificultada por las tumoraciones grandes y altas para el control visual de los límites de disección y la hemostasia (32).

En el tercio medio del recto la técnica de exéresis local más utilizada ha sido la transesfinteriana de Mason (32). Cada vez más en desuso por su elevada morbilidad y la incontinencia fecal resultante. La exéresis rectal transacra de Kraske (32), que permitía el acceso hasta el tercio superior, también ha sido abandonada por sus malos resultados de elevada morbimortalidad. La alternativa a estas técnicas en situaciones de grandes tumoraciones adenomatosas es la resección anterior del recto o la amputación abdominoperineal de Miles. En el CR la técnica de elección es la escisión total del mesorrecto (TEM). Con estas técnicas, a pesar de desarrollarse en centros especializados, la mortalidad es del 1-7% y la morbilidad, como disfunciones genitourinarias y cierto grado de incontinencia fecal, del 18-34%, sin olvidar los trastornos que comporta la necesidad de

practicar ostomías temporales o definitivas (32).

Para dar respuesta a estos problemas, se concibió la TEM, procedimiento endoscópico que permite preservar el aparato esfinteriano. Mediante su excelente sistema de visión por un rectoscopio y la creación de un neuromorrecto, se posibilita el acceso a tumoraciones de recto situadas hasta 20 cm del margen anal. La microcirugía endoscópica transanal (TEM) desempeña un papel muy importante en el tratamiento de lesiones rectales benignas y algunas lesiones malignas seleccionadas (32).

El estándar del tratamiento del CR es curar la enfermedad y preservar la función y la calidad de vida. La TEM, la éxeresis del recto y de su envoltura mesorrectal es el estándar aceptado. La resección anterior o la resección anterior baja preservando los esfínteres es lo indicado para el recto alto y medio, pero para el recto bajo es la amputación abdominoperineal, llevando al paciente a una colostomía definitiva. La TEM es una operación mayor que se acompaña de 1-6% de mortalidad y un 5-15% de fugas anastomóticas en pacientes con anastomosis rectales bajas con disfunciones genitourinarias del 30 al 40% de los mismos. En el 10 al 32% de los pacientes se dan alteraciones funcionales (tenesmo, urgencia, incontinencia, etc.) pero todo este impacto está justificado por el control oncológico de la enfermedad (33).

Los beneficios oncológicos que ha acarreado la quimiorradioterapia en el CR han llevado a la TEM a opciones curativas (33).

Se debe desarrollar en el contexto de un comité multidisciplinario que controle la selección de los pacientes para una correcta indicación, con expertos cirujanos en TEM y patólogos implicados en dar un correcto informe de la pieza y una estricta vigilancia del seguimiento de los pacientes.

Como es sabido, la edad de la población se incrementa progresivamente y los screenings para CCR llevan al diagnóstico en fases más tempranas por lo que podría extenderse estas técnicas con menor morbilidad. El candidato ideal de TEM, sería paciente con tumor que no fuera más allá de la muscularis propria y no tuviese adenopatías perirectales. Lamentablemente, los estudios de imagen y clínicos preoperatorios no nos ofrecen la seguridad de determinar de forma taxativa la profundidad tumoral en la pared rectal ni del estadije linfático. Por lo tanto, la selección de los pacientes es una de las barreras más importantes a la hora de protocolizar estas técnicas. Los T1- T2 son imposibles de distinguir ni por RM ni por ecografía endorrectal (33).

Respecto de la técnica quirúrgica queremos resaltar nuestra recomendación de realizar siempre resecciones de pared total, confirmando la presencia de tejido graso en el fondo de la zona reseçada, tanto en casos de malignidad, donde sería técnica obligada, como en los de supuesta benignidad (adenomas), habida cuenta de que muchos de ellos resultarán finalmente con lesiones focales carcinomatosas (32).

Hoy en día, según la experiencia y la evidencia referida, la TEM es la técnica de elección de los adenomas y adenocarcinomas de recto en estadio T1, dentro de las limitaciones de tamaño y altura descritos. Para estadios

más avanzados de CR, es necesario observar en un futuro los resultados que pueden dar la nueva generación de fármacos quimioterápicos en combinación con la radioterapia y la cirugía local TEM en estudios prospectivos, controlados y aleatorizados que nos garanticen esta alternativa (32).

LAPAROSCOPIA Y LA CIRUGÍA DEL CCR

En los últimos 20 años se han efectuado en el mundo miles de resecciones de colon y recto, pero la adaptación de la cirugía colorrectal a las técnicas de acceso mínimamente invasivas dependerá básicamente del tipo de paciente y del equipo quirúrgico: la experiencia, las habilidades de los cirujanos y las técnicas, más que del diagnóstico. En estos últimos años se ha experimentado un cambio en la aceptación de este procedimiento para el tratamiento de enfermedades malignas del colon, basado en los resultados de dichos estudios (34-36).

Cuando la cirugía laparoscópica surgió en los años 90 se plantearon varias preguntas desde el punto de vista oncológico. Después de varios años de estudios, la discusión “riesgo/beneficio” en relación a la colectomía laparoscópica puede estar concluyendo (37).

Hay 4 estudios de gran tamaño muestral, prospectivos y randomizados en EE. UU., Canadá y Europa con seguimiento a corto/largo plazo y que constan en total de más de 3.000 pacientes [(Barcelona Trial; the Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST) Trial, the Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection (COLOR) Trial y Convencional Laparoscopic-Assisted Surgery in Patients with Colorectal Cancer (CLASSIC)] (38-41).

Los beneficios potenciales y el seguimiento a corto plazo se centran en la disminución del dolor postoperatorio tanto en estudios como el de Taiwan con 286 pacientes como el de Tjandra y Chan en el que demuestran una reducción del 12,6% del dolor (42). La revisión Chrocane Database basada en 6 estudios mostró que este parámetro es solo válido para el primer día postoperatorio con una reducción del dolor y un consumo menor de opiáceos de un 30,7%. Pero no existen diferencias significativas a partir del 2º día postoperatorio (43).

La duración de la cirugía en todos los estudios es mayor en la cirugía laparoscópica *versus* la laparotómica de unos 24 a 55 minutos más de media. Lo único en lo que afectaría es al rendimiento quirúrgico por número de pacientes en sesión quirúrgica, algo lejos de nuestro análisis. Si hablamos de costes, el abordaje laparoscópico es netamente mayor en todos los estudios.

Con respecto a la calidad de vida no hay diferencias significativas en las primeras dos semanas tras las cuales la balanza se inclina significativamente hacia el abordaje laparoscópico, todo achacable al cambio de la dinámica abdominal y el efecto estético de la cicatriz de la laparotomía (44).

Pero para el CR el número de estudios es muy limitado (6,7,45). Las principales razones para la conversión a cirugía abierta fueron la fijación tumoral y los márgenes

poco claros. Pero, el mejor marcador del éxito es la calidad de la TME, factor auditable. Las ventajas arriba mencionadas se reflejan en la revisión Cochrane de 80 estudios y 4.224 pacientes (46). En ese metanálisis no encontraron diferencias ni en la calidad de vida ni en el CRM ni en la supervivencia entre las vías de abordaje. Esto, también, es válido en cuanto a las disfunciones genitourinarias.

Se ha comprobado un índice de supervivencia a largo plazo similar que con la cirugía abierta convencional. Además, obtiene mejores resultados a corto plazo y similar índice de recurrencia, aproximadamente del 20% en los primeros 3 años. Una de las ventajas más importantes de la cirugía laparoscópica, respecto a la cirugía abierta, es el menor traumatismo del tejido al acceder a la cavidad peritoneal por incisiones pequeñas. También se evita la retracción manual de las vísceras y se asocia una mínima pérdida de sangre por la disección meticulosa, ambas facilitadas por la magnificación videoscópica. Otras ventajas incluyen el menor dolor postoperatorio, la reducción del tiempo de estancia hospitalaria y el retorno más rápido del paciente a sus actividades diarias. Además, el mejor resultado estético es una ventaja adicional, especialmente en pacientes jóvenes con enfermedad inflamatoria intestinal. Se podría mencionar también la recuperación más rápida de la vida social y de la función sexual y, potencialmente, la reducción en la formación de adherencias (34). Igualmente, hay un efecto favorable de la inmunidad mediada por células que disminuye el índice de infección de las heridas quirúrgicas (35).

Aunque el incremento en la aceptación de la cirugía colorrectal vía laparoscópica en el tratamiento de las enfermedades benignas y malignas ha sido muy significativo, las contraindicaciones aún existen. Podríamos mencionar la insuficiencia cardiovascular o pulmonar grave, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave o inestable, las enfermedades cardíacas, las coagulopatías, la obesidad mórbida, el embarazo, la invasión tumoral a estructuras contiguas, la contaminación peritoneal secundaria a una perforación intestinal, la enfermedad inflamatoria intestinal aguda, las fístulas entéricas o enterocutáneas, la cirugía abdominal múltiple y la obstrucción intestinal con distensión abdominal (34).

Un rol especial adquiere la cirugía laparoscópica tanto en CC como en CR en su aplicación en paciente con metástasis hepáticas sincrónicas y su posibilidad terapéutica en un solo acto quirúrgico sobre todo en colon sigmoide y recto donde la incisión por laparotomía sería o dual o de gran amplitud. En casos seleccionados podría realizarse ambas cirugías por el mismo abordaje. El abordaje de más de dos segmentos y una resección anterior de recto laparoscópico es factible ya que la necesidad de clampaje del hilio hepático (maniobra de Pringle) no afectaría a la futura anastomosis, por el edema producido por el estasis venoso. Esto es más frecuente en el CC derecho donde hay más riesgo de fugas si son más de 45 minutos intermitentes (en periodos de 15 minutos) de isquemia.

A medida que la cirugía colorrectal avanza, también lo hace la preparación de los cirujanos. Este entrena-

miento conllevará un incremento en las indicaciones para el manejo de situaciones complejas mediante técnicas mínimamente, invasivas (47,48).

RECIDIVA TRAS LA CIRUGÍA DEL CCR

Entre un 25 y un 50% de los pacientes sometidos a intervenciones curativas por CCR sufrirán algún tipo de recurrencia de la enfermedad; de estos, menos de un 30% presentarán lesiones reseables y un porcentaje no bien conocido será potencialmente curable (49). Sabemos que un 75-85% de las recurrencias se diagnostica durante los primeros 2 años de seguimiento. El principal factor determinante de supervivencia en aquellos pacientes en los que es posible realizar una cirugía con intención curativa es la recurrencia tumoral, local y a distancia, que en conjunto oscila entre un 30 y un 40%. A su vez, la recidiva del tumor depende fundamentalmente de la afectación ganglionar.

De los múltiples factores que determinan el pronóstico de los pacientes con este cáncer, la afección ganglionar es, después de la metástasis a distancia, lo que se ha relacionado de una manera más directa con la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad (50). De hecho, la importancia de la afección ganglionar en el pronóstico es conocida desde hace décadas y este concepto ha formado parte de la mayoría de las clasificaciones a lo largo de la historia. En ese sentido, esta variable, número de ganglios obtenidos y analizados, ha sido considerada como parámetro que evaluar en el proceso de control de calidad de los servicios médicos. Por otro lado, puede considerarse que, en el CCR, el análisis de los ganglios linfáticos regionales es el factor más importante para la toma de decisiones terapéuticas, al haberse demostrado, en repetidas ocasiones, el beneficio significativo de la quimioterapia en los pacientes con ganglios positivos (51). En este contexto, donde la afección ganglionar tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas, la mayoría de las sociedades científicas recomiendan el análisis de, al menos, 12 ganglios linfáticos para poder asegurar que un paciente con ganglios negativos se encuentra realmente libre de enfermedad (49).

Sin embargo, además del estadio tumoral, existen otras variables con valor pronóstico que influyen en el resultado oncológico como determinadas características patológicas del tumor primario, la administración de tratamiento adyuvante y, por supuesto, la calidad de la cirugía. Se ha demostrado extensamente que la técnica quirúrgica, como una adecuada exéresis total del mesorrecto, es uno de los factores pronósticos más importantes en la cirugía del CR y probablemente desempeñe un papel no menos importante en la cirugía del CC (49).

Una de las complicaciones más importantes en la cirugía del CCR es la dehiscencia de anastomosis. La incidencia varía en diferentes series entre un 0,5 y un 30%, dependiendo de la localización del tumor y de la definición de dehiscencia (52). Esta complicación es más frecuente tras la cirugía del CR y se asocia a una considerable morbilidad y mortalidad (53). Varios estu-

dios de cohortes y casos-controles publicados en los últimos años sugieren que la dehiscencia de anastomosis y la consiguiente infección peritoneal se asocian con porcentajes más elevados de recurrencia y con una mayor mortalidad relacionada con el cáncer (54-56). La asociación entre dehiscencia de anastomosis, infección peritoneal y recurrencia refuerza el valor pronóstico del cirujano en los pacientes intervenidos de CCR y obliga, todavía más si cabe, a que la morbilidad postoperatoria se mantenga dentro de los estándares de calidad exigidos (53).

Por otra parte, las evidencias existentes del impacto que esta complicación tiene sobre el resultado oncológico parecen ser suficientes como para que se considere la indicación de tratamiento adyuvante en estos pacientes independientemente del estadio tumoral. Finalmente, un conocimiento más profundo de los mecanismos implicados en esta asociación podría facilitar la elección de tratamientos dirigidos, como los anticuerpos y fármacos antiangiogénicos, que permitieran disminuir el riesgo de recurrencia (53).

El CR, a pesar de compartir una identidad de comportamiento biológico con el CC, siempre ha tenido peor pronóstico que este. Este hecho está condicionado por las especiales características anatómicas de la zona donde asientan estos tumores y la dificultad que ello supone para conseguir una resección R0. En los últimos años se han hecho esfuerzos considerables para disminuir la probabilidad de una recidiva local, mejorando la técnica quirúrgica, introduciendo el concepto de escisión total del mesorrecto (57), para obtener márgenes circunferenciales libres de afectación tumoral (58); y mejorando los métodos diagnósticos con el objeto de estatificar con más precisión los tumores de forma preoperatoria. La estadificación preoperatoria correcta es la base del éxito terapéutico. El objetivo es discriminar en qué casos será posible lograr una resección R0 únicamente con la cirugía y en qué casos no.

Cuando la extensión local del proceso tumoral indique que será imposible obtener un espécimen quirúrgico con márgenes libres, los pacientes deberían recibir un tratamiento preoperatorio con intención de conseguirla regresión del tumor ya sí posibilitar una resección R0, minimizando el riesgo de recidiva local (57). La radioterapia preoperatoria es el tratamiento inicial de elección en el caso de tumores rectales localmente avanzados (59), generalmente acompañada de tratamiento sistémico con quimioterapia. Se ha demostrado la disminución de probabilidad de recidiva local en pacientes tratados de esta forma (60,61). Pero la radiación pélvica no está exenta de riesgos. Problemas como la presencia de disfunción eréctil, pérdida de fertilidad, fibrosis retroperitoneal y ureterohidronefrosis secundaria a la misma e incluso fallo renal, cistitis rádica, disminución de la función hematopoyética de la pelvis ósea, además de problemas en la función defecatoria y retraso en la cicatrización de heridas perineales, entre otros, están relacionados con las dosis y técnicas empleadas durante la radiación (62). En el caso de la radioterapia postoperatoria, ade-

más de ser menos eficaz, estos problemas están magnificados, como consecuencia de la mayor probabilidad de alojamiento de asas de intestino delgado fijadas en la pelvis por adherencias quirúrgicas y, por lo tanto, incluidas en el campo sometido a radiación (aunque existen técnicas que disminuyen este riesgo, no lo eliminan). Deberíamos plantearnos como objetivo más realista disminuir al mínimo el número de pacientes infratratados y el número de pacientes sobretatados, utilizando para ello la evidencia disponible (63).

RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CR

No hay evidencia de que en T1 y T2 o incluso T3 con márgenes libres, la radioterapia aporte un efecto positivo que no se consiga con una cirugía correcta. Sólo si los ganglios afectados están en el mesorrecto y cercanos a su margen estaría justificado el uso de la radioterapia, dado el mayor riesgo de recidiva local en estos casos. Como se ha puesto en evidencia tanto en estudios prospectivos como retrospectivos, cuando el ganglio afecto está a más de 2 mm de la fascia, el riesgo de recidiva local es bajo. Parece evidente que cuando el tumor afecta ganglios linfáticos no debemos confiar únicamente en el tratamiento quirúrgico, pues la enfermedad tiene un componente sistémico, que debe ser abordado mediante tratamiento con quimioterapia. El esfuerzo en la localización de ganglios, especificando si son ganglios situados en meso intraperitoneal o en mesorrecto, y en este último caso, concretando su relación con la fascia mesorrectal tiene su recompensa en una más precisa evaluación de los riesgos a los que está sometido el paciente (64).

Así, en tumores T1 y T2 podemos evitar el uso de la radioterapia, pues es esperable con una correcta cirugía conseguir una resección R0. La experiencia indica que podrían conseguirse estos mismos resultados con los T3 en los que el tumor está a 2 mm o más de la fascia (dato que puede obtenerse con fiabilidad). En el resto de T3 y en todos los T4 parece obligada la aplicación de radioterapia preoperatoria con el objeto de disminuir el tamaño del tumor, evitar la presencia de márgenes circunferenciales afectados y aumentar la probabilidad de obtener una resección R0. Pero con respecto a la T, es dudoso que en pacientes con ganglios afectados y tumores T1 y T2, e incluso, como hemos visto, T3 alejados de la fascia al menos 2 mm, la aplicación de radioterapia aporte un beneficio al paciente, salvo que estos ganglios estén a su vez cercanos a la fascia. La capacidad de determinar con esta precisión la presencia o no de ganglios afectados es la clave (65,66).

Por otra parte, incluso en centros con dedicación específica, no siempre es fácil obtener una escisión completa del mesorrecto. En este sentido quizá la radioterapia podría compensar este hecho. Cada centro concreto debiera revisar continuamente estos aspectos de su práctica para decidir en función de ellos y mantener en el mínimo el riesgo de infratratamiento (17,19).

ESTOMAS DERIVATIVOS TRAS LA CIRUGÍA DEL CR

La práctica de la exéresis mesorrectal total en la cirugía del CR ha mejorado los resultados oncológicos de la resección anterior y junto a la difusión de las técnicas de sutura mecánica han propiciado que el número de resecciones bajas o muy bajas se incrementen de manera significativa, de modo que hoy en día es la operación más empleada en el tratamiento de los tumores rectales (67). La dehiscencia anastomótica es una de las complicaciones más graves y que más impacto tienen en la mortalidad y la morbilidad postoperatorias, y puede afectar incluso a los resultados oncológicos de la operación (67). La práctica de un estoma derivativo, aunque no evita la aparición de la complicación, puede atenuar el impacto que la dehiscencia tiene en la morbimortalidad postoperatoria disminuyendo el número de reintervenciones tras la operación (68,69). Aunque parece claro que en ocasiones es necesario realizar la derivación, no está tan claro qué estoma es más adecuado para lograrlo. Los estomas que se han empleado con más frecuencia son la ileostomía y la colostomía transversa, aunque no se ha establecido cuál de los dos es mejor.

Hoy en día la indicación más habitual para la construcción del estoma es la proximidad de la anastomosis al margen anal (70). Aunque no se ha establecido claramente si hay una distancia a partir de la cual se ha de emplear de manera sistemática el estoma, la mayoría de los autores lo recomiendan por debajo de 5 cm, ya que a menor distancia del margen anal, la frecuencia de dehiscencia es 6.5 veces mayor (70).

Con base en los estudios previos no se puede aconsejar de manera sistemática la colostomía o la ileostomía como estoma derivativo; aunque la ileostomía parece mejor tolerada por el paciente y se asocia a una menor tasa de complicaciones tras el cierre, queda pendiente de evaluar de manera adecuada la obstrucción intestinal (67).

CORRESPONDENCIA:

Alejandro Serrablo
Servicio de Cirugía General
Hospital Universitario Miguel Servet
Paseo Isabel la Católica, 1-3
50009 Zaragoza
e-mail: aserrabllorequejo@aecirujanos.es

BIBLIOGRAFÍA

- Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nature Medicine* 2004;10:789-99.
- Cerdán Miguel J, Jiménez Escovar F. Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal. *Rev Cancer* 2004;18:141-52.
- Cifras de cáncer en España. Asociación Española contra el Cáncer. Available at: www.aecc.es/ESP/Informacion+Cancer/Estadística.
- Parkin D, Whelan S, Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents. Vol VIII. Lyon: IARC Scientific Publications; 2002.
- Buell JF, Cherqui D, Geller DA, et al. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *World Consensus Conference on Laparoscopic Surgery. Ann Surg* 2009;250:825-30.
- Informe preliminar sobre la práctica quirúrgica y sus resultados en el cáncer de recto en España. Boletín de noticias de la D.G. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Available at: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/boletinAgencia/boletines-agenciabilidad.html>
- Maughan NJ, Morris E, Forman D, et al. The validity of the Royal College of Pathologists' colorectal cancer minimum dataset within a population. *Br J Cancer* 2007;97:1393-8.
- Viñales JJ, Ardanaz E, Arrazola A, et al. Epidemiología clínica del cáncer colorrectal: la detección precoz. *Cir Esp* 2003;73:2-8.
- Courtier R, Casamitjana M, Macià F, et al. Resultados de un estudio de cribado poblacional de neoplasia colorrectal. *Cir Esp* 2009;85:152-7.
- Errasti J, Cermeño E, Campo E, et al. Factores de riesgo de mortalidad postoperatoria en el cáncer colorrectal: seguimiento de una cohorte en una unidad especializada. *Cir Esp* 2010;87:101-7.
- Fazio VW, Tekkis PP, Remzi F, et al. Assessment of operative risk in colorectal cancer surgery: The Cleveland Clinic Foundation Colorectal Cancer Model. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2015-23.
- Alves A, Panis Y, Mathieu P, et al. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery. Results of a prospective multicenter study. *Arch Surg* 2005;140:278-83.
- Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, et al. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2000;43:83-91.
- Ferjani AM, Griffin D, Stallard N, et al. A newly devised scoring system for prediction of mortality in patients with colorectal cancer: A prospective study. *Lancet Oncol* 2007;8:317-22.
- Biondo S, Kreisler E, Millán M, et al. Resultados a largo plazo de la cirugía urgente y electiva del cáncer de colon. Estudio comparativo. *Cir Esp* 2007;82:89-98.
- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CI. SEER cancer statistics review, 1973-1998. Bethesda: National Health Institute; 2001. p. 1-22.
- Codina-Cazador A, Espín E, Biondo S, et al. Proceso docente auditado del tratamiento del cáncer de recto en España: resultados del primer año. *Cir Esp* 2007;82:209-13.
- Glen P, Simpson MF, Donnelly L, et al. Thirty-day mortality from colorectal cancer surgery within a deprived population. *Colorectal Dis* 2005;7:193-5.
- García-Granero E. El factor cirujano y la calidad de la cirugía en el pronóstico del cáncer de recto. Implicaciones en la especialización y organización. *Cir Esp* 2006;79:75-7.
- Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-6.
- Harling H, Bulow S, Kronborg O, et al.; Danish Colorectal Cancer Group. Survival of rectal cancer patients in Denmark during 1994-99. *Colorectal Dis* 2004;6:153-7.
- Kapiteijn E, Putter H, Van de Velde CJ. Cooperative investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Br J Surg* 2002;89:1142-9.
- Wibe A, Moller B, Norstein J, et al. A National strategic change in treatment policy for rectal cancer-implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A National audit. *Dis Colon Rectum* 2002;45:857-66.
- Jessop J, Beagley C, Heald RJ. The Pelican Cancer Foundation and the English National MDT-TME Development Programme. *Colorectal Dis* 2006;8:1-2.
- Luján J, Hernández Q, Valero G, et al. Influencia del factor cirujano en el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto con radioquimioterapia preoperatoria. Estudio comparativo. *Cir Esp* 2006;79:89-94.

26. Rogers SO, Wolf RE, Zaslavsky A, et al. Relation of surgeon and hospital volume to processes and outcomes of colorectal cancer surgery. *Ann Surg* 2006;244:1003-11.
27. García-Granero E, Martí-Obiol R, Gómez-Barbadillo J, et al. Impact of surgeon organization and specialization in rectal cancer outcome. *Colorectal Dis* 2001;3:179-84.
28. Nagtegaal ID, Van de Velde CJH, Van der Worp E, et al. Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: Clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002;20:1729-34.
29. Quirke P. Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncol* 2003;4:695-702.
30. Birbeck K, Macklin C, Tiffin N, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002;235:449-57.
31. Buess G, Hutterer F, Theiss J, et al. A system for a transanal endoscopic rectum operation. *Chirurg* 1984;55:677-80.
32. Serra Aracil X, Bombardé J, Mora L, et al. Microcirugía endoscópica transanal (TEM). Situación actual y expectativas de futuro. *Cir Esp* 2006;80:123-32.
33. García-Aguilar J, Holt A. Optimal management of small rectal cancers: TAE, TEM or TME? *Surg Oncol Clin N Am* 2010;19:743-60.
34. Oviedo M, et al. Impacto de las técnicas mínimamente invasivas en cirugía colorrectal. *Cir Esp* 2008;84:179-80.
35. Jenkins NL, Roth JS, Johnson JO, et al. Laparoscopic colorectal surgery: indications and techniques. *Curr Surg* 2005;62:319-23.
36. Scheidbach H, Schneider C, Rose J, et al. Laparoscopic approach to treatment of sigmoid diverticulitis: changes in the spectrum of indications and results of a prospective, multicenter study on 1,545 patients. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1883-8.
37. Liang JT, Huang KC, Lai HS, et al. Oncologic results of laparoscopic versus conventional open surgery for stage II or III left-sided colon cancers: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol* 2007;14:109-17.
38. Lacy AM, Delgado S, Castells A, et al. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg* 2008;248:1-7.
39. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 2007;246:655-25.
40. Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10(1):44-52.
41. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007;25:3061-8.
42. Tjandra JJ, Chan MK. Systematic review on the short-term outcome of laparoscopic resection for colon and rectosigmoid cancer. *Colorectal Dis* 2006;8:375-88.
43. Schwenk W, Haase O, Neudecker J, et al. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD003145.
44. Luglio G, Nelson H. Laparoscopy for colon cancer: state of the art. *Surg Oncol Clin N Am* 2010;19:777-91.
45. Gryfe R. Overview of colorectal cancer genetics. *Surg Oncol Clin N Am* 2009;18: 573-83.
46. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, et al. Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a Cochrane systematic review of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2008;34:498-504.
47. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, Gray R, Benedetti JK, Buyse M, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2005;23:8664-70.
48. Hassan I, Cima RR, Larson DW, et al. The impact of uncomplicated and complicated diverticulitis on laparoscopic surgery conversion rates and patient outcomes. *Surg Endosc* 2007;21:1690-4.
49. Martínez-Ramos D, Escrig-Sos JM, Miralles-Tena J, et al. ¿Existe un número mínimo de ganglios linfáticos que se debe analizar en la cirugía del cáncer colorrectal? *Cir Esp* 2008;83:108-17.
50. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-94.
51. Benson AB, Schrag D, Somfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3408-19.
52. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, et al. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2001;88:1157-68.
53. Pera M. Dehiscencia de anastomosis y recurrencia del cáncer colorrectal: una asociación que refuerza el valor pronóstico del cirujano en el resultado oncológico. *Cir Esp* 2011;89:69-71.
54. Walker K, Bell S, Rickard MJ, et al. Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg* 2004;240:255-9.
55. Law WI, Choi H, Lee Y, et al. Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy. *J Gastrointest Surg* 2007;11:8-15.
56. Ptok H, Marusch F, Meyer F, et al.; Study Group Colon/Rectum Carcinoma (Primary Tumour). Impact of anastomotic leakage on oncological outcome after rectal cancer resection. *Br J Surg* 2007;94:1548-54.
57. Wiggers T. Staging of rectal cancer. *Br J Surg* 2003;90:895-6.
58. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26:303-12.
59. Lee SH, Hernández de Anda E, Finne ChO, et al. The effect of circumferential tumor location in clinical outcomes of rectal cancer patients treated with total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2005;48:2249-57.
60. Martling AL, Hola T, Rutqvist LE, et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the county of Stockholm. *Lancet* 2000;356:93-6.
61. Ulrich A, Schmidt J, Weitz J, et al. Total mesorectal excision: the Heidelberg results after TME. *Recent Results Cancer Res* 2005;165:112-9.
62. Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1847-58.
63. Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, et al. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:543-51.
64. Ais G, Fadrique B, Vázquez P, et al. Cáncer de recto: qué pacientes se benefician de la radioterapia. *Cir Esp* 2010;87:350-5.
65. Bernstein TE, Endreth BH, Romundstad P, et al. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96:1348-57.
66. Guillem JG. As in fly fishing, "matching the hatch" should govern the management of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2007;246:702-4.
67. Armendáriz-Rubio D, de Miguel Velasco M, Ortiz H, et al. Comparación de colostomías e ileostomías como estomas derivativos tras resección anterior baja. *Cir Esp* 2007;81:115-20.
68. Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, et al.; Dutch Colorectal Cancer Group. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2005;92:211-6.
69. Wong NY, Eu KW. A defunctioning ileostomy does not prevent clinical anastomotic leak after a low anterior resection: a prospective, comparative study. *Dis Colon Rectum* 2005;48:2076-9.
70. Rullier E, Le Toux N, Laurent C, et al. Loop ileostomy versus loop colostomy for defunctioning low anastomoses during rectal cancer surgery. *World J Surg* 2001;25:274-7.

¿Cómo debemos tratar los estadios II del cáncer colorrectal?

P. GARCÍA ALFONSO¹, C. GRÁVALOS², M. C. RIESCO¹, A. MUÑOZ MARTÍN¹, M. BLANCO CODESIDO¹, S. ÁLVAREZ SUÁREZ¹

Servicio de Oncología Médica. ¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ²Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

El cáncer de colon es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo. En la mayor parte de los casos el diagnóstico se establece cuando la enfermedad se encuentra limitada a la pared del intestino y/o a los ganglios linfáticos locoregionales. La cirugía es el único tratamiento curativo de la enfermedad regional. Sin embargo, los pacientes tratados con cirugías radicales pueden sufrir la recurrencia de la enfermedad debido a la presencia de micrometástasis ocultas que están presentes en el momento de la cirugía. El objetivo del tratamiento adyuvante es la erradicación de las micrometástasis incrementando así la tasa de curaciones.

El beneficio de la quimioterapia adyuvante ha sido claramente demostrado en enfermedad en estadio III en los que el régimen FOLFOX-4 (5-fluorouracilo y ácido folínico en combinación con oxaliplatino) se ha constituido en el esquema estándar.

Sin embargo, en el estadio II el tratamiento postoperatorio permanece controvertido. En estos pacientes la identificación de factores pronósticos histopatológicos y moleculares podrían permitir la selección de pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento adyuvante.

Por lo tanto, queda mucho trabajo por realizar para optimizar el tratamiento adyuvante. La inclusión de agentes biológicos en los regímenes de combinación de quimioterapia que ya han demostrado su eficacia en la enfermedad avanzada, es el principal campo de desarrollo en esta área.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de colon. Estadio II. Adyuvancia.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 25% de los todos los cánceres de colon (CC) se diagnostican en estadio II. Se define como estadio II el tumor que invade la pared del colon más allá de la muscular propia sin infiltrar los ganglios linfáticos

ABSTRACT

Colon cancer is the second leading cause of cancer death worldwide. In most cases the disease is diagnosed when it's still limited to the bowel wall or surrounding lymph nodes. Surgical resection is the only curative treatment for locoregional disease. For patients who have undergone potentially curative resection, disease recurrence is thought to arise from clinically occult micrometastases that are present at the time of surgery. The goal of postoperative therapy is to eradicate these micrometastases, increasing the cure rate.

The benefits of adjuvant chemotherapy have been clearly demonstrated in stage III disease where the FOLFOX-4 regimen (5-fluorouracil and folinic acid in combination with oxaliplatin) has become the standard approach.

However, in stage II post-operative treatment remains controversial. In this setting, the identification of histopathological and molecular prognostic factors may allow the selection of patients who can benefit from adjuvant treatment.

Therefore, much work remains to be done in optimizing adjuvant treatment.

The inclusion of molecular targeted agents in combination regimens with cytotoxics, which have already been proved effective in advanced disease, is the main field of development in this area at this moment.

KEY WORDS: Colon carcinoma. Stage II. Adjuvant.

regionales ni producir metástasis a distancia. La supervivencia global (SG) tras cirugía sola es 70-80% (1), aunque los estadios II de alto riesgo tienen una supervivencia peor, muy similar a la de los pacientes con estadio III (ganglios positivos). En el año 2002, Greene y cols. (2) revisaron la clasificación TNM de los estadios II y III

para reflejar mejor las diferencias en la supervivencia. El estadio II se ha subdividido en IIA (T3N0) y IIB (T4N0), siendo la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años, tras cirugía sola, de 65-73% para los estadios IIA de alto y bajo grado, y 50-60% para los IIB de alto y bajo grado, respectivamente (3).

La nueva clasificación TNM de la UICC de 2010 subdivide al estadio II en A, B y C en función de que sea T3, T4a o T4b. La infiltración neoplásica de la serosa (pT4a) es un factor de mal pronóstico, así como la invasión directa de órganos adyacentes (pT4b). La infiltración visceral peritoneal suele ser infradiagnosticada si no se realiza un buen muestreo para estudio histológico. La presencia de tumor en la superficie serosa con reacción inflamatoria, hiperplasia mesotelial y/o erosión o ulceración, y la presencia de células tumorales en la superficie serosa con ulceración del peritoneo visceral se deben clasificar como pT4a. La perforación a la cavidad peritoneal siempre se clasifica como pT4a. La invasión directa de otros órganos o estructuras incluye la invasión de otros segmentos colorrectales a través de la serosa o mesocolon (4) (Tabla I).

El beneficio de la quimioterapia adyuvante ha sido claramente demostrado en el cáncer de colon estadio III con ganglios positivos, con una reducción en el riesgo relativo de recurrencia del 30% y una reducción en la mortalidad del 22 al 32%, lo que le ha convertido en un tratamiento estándar en esta enfermedad (5). Sin embargo, el beneficio en la quimioterapia adyuvante en estadio II es menos claro, con una discrepancia en los resultados entre los estudios de diferentes grupos cooperativos. Por todo esto la indicación de la quimioterapia adyuvante nunca ha sido un estándar y se ha fundamentado en consensos y en decisiones individualizadas en la práctica clínica en función de los factores de riesgo del paciente.

QUIMIOTERAPIA BASADA EN EL 5-FLUOROURACILO

El beneficio de la quimioterapia sistémica basada en 5FU ha sido demostrado para pacientes con CC estadio III. Sin embargo, el valor del tratamiento no ha sido claramente demostrado en el estadio II, a pesar de los múltiples estudios realizados, si bien hay que destacar que la mayoría de ellos se ha realizado en población de pacientes mixta con estadios III y II, en los que estos últimos representaban un pequeño porcentaje del total.

El INT 0035 randomizó a los pacientes con estadio III a cirugía sola, a levamisol solo o a 5-fluorouracilo (5FU) + levamisol y a los pacientes con estadio II a cirugía sola o 5FU/levamisol (6). En el estadio III, la SG (supervivencia global) a 7 años fue 60,2% para el grupo de quimioterapia *versus* 47% para cirugía sola ($p = 0,0007$). Sin embargo, la SG a 7 años para los 318 pacientes con estadio II fue 72% en ambas ramas ($p = 0,83$). Otro estudio, el INT 0089, aleatorizó 3.759 pacientes con estadio III o II de alto riesgo (definido como obstrucción o/y perforación intestinal, perforación del tumor, adherencia o invasión de órganos adyacentes) a 5FU con leucovorin (LV) y/o levamisol. Los

TABLA I

CLASIFICACIÓN TNM AJC 2011

<i>T</i>	<i>Tumor primario</i>		
<i>Tx</i>	No puede ser evaluada la extensión del tumor		
<i>T0</i>	No hay evidencia de tumor primario		
<i>T1</i>	El tumor invade la submucosa		
<i>T2</i>	El tumor invade muscular propia		
<i>T3</i>	El tumor infiltra la subserosa o tejidos blandos no peritonealizados pericólicos o perirectales		
<i>T4a</i>	El tumor infiltra el peritoneo visceral		
<i>T4b</i>	El tumor invade directamente otros órganos o estructuras		
<i>N</i>	<i>Afectación ganglionar</i>		
<i>Nx</i>	No pueden ser evaluados		
<i>pN0</i>	Ausencia de metástasis ganglionares regionales		
<i>pN1</i>	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales		
<i>pN2</i>	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales		
<i>M</i>	<i>Metástasis a distancia</i>		
<i>Mx</i>	No pueden ser evaluadas la presencia de mtx		
<i>M0</i>	No hay metástasis a distancia		
<i>M1</i>	<i>M1a - Metástasis a distancia confinadas a un órgano</i> <i>M1b - Metástasis en más de un órgano/sitio o el peritoneo</i>		
<i>Estadio</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
<i>0</i>	Tis	N0	M0
<i>I</i>	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
<i>IIA</i>	T3	N0	M0
<i>IIB</i>	T4a	N0	M0
<i>IIC</i>	T4b	N0	M0
<i>IIIA</i>	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
<i>IIIB</i>	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
<i>IIIC</i>	T4A	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
<i>IVA</i>	Cualquier T	Cualquier N	M1a
<i>IVB</i>	Cualquier T	Cualquier N	M1b

pacientes con estadio II fueron el 20% del total (750) (7). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las 4 ramas de tratamiento. La supervivencia de los pacientes con estadio II de alto riesgo fue 75-77%, cifras similares a la SG de la población general de pacientes con estadio II tratados con cirugía sola.

Los estudios de adyuvancia con 5FU en población mixta de estadios II y III han demostrado mayoritariamente beneficio para el estadio III pero no para el estadio II. El análisis detallado de estos estudios sugiere un pequeño beneficio para el tratamiento adyuvante en el estadio II. En la mayoría de los ensayos con población mixta se aprecia una tendencia a favorecer la SLE en estadios II.

Además hay un ensayo realizado en población combinada en el que se demuestra un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia global para la quimioterapia adyuvante en estadios II. En el estudio alemán con 1.029 pacientes con estadios II (468 pacientes) y III (561) de cáncer de colon y recto fueron asignados a recibir un año de 5FU/levamisol u observación (8). La quimioterapia obtuvo un incremento en la supervivencia global a cuatro años tanto en estadio III (56 vs. 44%) como en estadio II (78 vs. 70%). Las debilidades del estudio son la inclusión de casi un 50% de pacientes con cáncer de recto que recibieron radioterapia y su cierre prematuro antes de completar el reclutamiento.

ENSAYOS EN CÁNCER DE COLON ESTADIO II

Se han realizado tres ensayos y un análisis conjunto de 5 pequeños ensayos que evalúan específicamente el beneficio de la quimioterapia basada en fluoropirimidinas en pacientes con estadios II, sin poder confirmar claramente el beneficio de la quimioterapia para este estadio (9-13) (Tabla II).

El estudio Quasar es un ensayo randomizado con 3.238 pacientes, de los que el 91% son estadios II, que fueron randomizados a 5FU/LV con o sin levamisol después de la cirugía de colon (71%) o de recto (12,13).

La quimioterapia adyuvante se asoció con una disminución del riesgo de recurrencia y de un 18% en el riesgo de muerte, lo que se traslada en un beneficio absoluto del 3,6% en la supervivencia global a 5 años. Aunque este beneficio es pequeño es el primer estudio que ha demostrado un beneficio en la supervivencia con la quimioterapia adyuvante en el CC estadio II.

El estudio IMPACT B2 (9) es un análisis combinado de los datos de 1.016 pacientes con T3N0 incluidos en 5 ensayos en los que se comparó 5FU/LV *versus* observación. Se observó un incremento no estadísticamente significativo en supervivencia libre de evento para el brazo

de quimioterapia (76 vs. 73%), pero la incluyó los 4000 pacientes necesarios para demostrar el hipotético beneficio de la quimioterapia adyuvante (14,15).

Entre 1977 y 1990, el NSABP realizó 4 estudios fase III aleatorizados que compararon observación tras cirugía frente a MOF (NSABP C-01), MOF frente a 5FU en infusión portal (NSABP C-02) (16), MOF frente a 5FU/LV (NSABP C-03) (17) y 5FU/LV frente 5FU + levamisol (NSABP C-04) (18). Del total de pacientes incluidos en los 4 protocolos, 1.575 (41%) tenían un estadio II. El análisis combinado de la rama experimental *versus* la rama control demostró una reducción del 30% de la mortalidad global para el estadio II (19), paradójicamente mayor que la observada para el estadio III (18%). La reducción en la mortalidad en estadio II fue independiente de la presencia de factores de alto riesgo (obstrucción, perforación o extensión a órganos vecinos) y se tradujo en un beneficio absoluto del 5%. Por tanto, el NSABP recomendó el tratamiento adyuvante basado en 5FU para todos los estadios II. Sin embargo, esta recomendación ha suscitado muchas críticas, principalmente porque las ramas de tratamiento experimental y control no eran iguales en los cuatro protocolos y, por tanto, no son comparables.

METAANÁLISIS

Tres meta-análisis han evaluado el beneficio de la quimioterapia adyuvante basada en 5FU en pacientes con CC estadio II.

El análisis del Intergrupo incluyó un conjunto de datos individuales de 3.302 pacientes con estadios II y III de CC los cuales fueron incluidos en siete ensayos randomizados en los que se comparó 5FU modulado con leucovorin o con levamisol *versus* cirugía sola (3). El análisis multivariable ajustado por estadio de la T, grado histológico, estado ganglionar demostró que la quimioterapia adyuvante se asoció con una reducción

TABLA II

ESTUDIOS DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE PARA ESTADIO II DE CÁNCER DE COLON

Estudio	Tratamiento	Nº de pacientes	SLE a 5 años (%)	SG a 5 años (%)
Clínica Mayo (3)	5FU/LV o Levamisol vs. observación	1.440	76	81
			72	80
			HR = 0,83 (p = 0,049)	HR = 0,8 (p < 0,01)
IMPACT B2 (9)	5FU/LV vs. observación	1.016	76	82
			73	80
			HR = 0,83 (p = 0,06)	HR = 0,8 (p = 0,057)
MOSAIC (21)	FOLFOX-4 LV5FU2	449	83,7	85
		448	79,9	83,3
			HR = 0,84 (p = 0,06)	HR = 0,89 (p = 0,041)
QUASAR (12)	5FU/LV o Levamisol vs. observación	2.963	73,8	80,3
			77,8	77,4
			HR = 0,78 (p = 0,001)	HR = 0,83 (p = 0,04)

relativa del riesgo de recurrencia del 30% y del riesgo de muerte del 26%. El efecto del tratamiento fue consistente para todos los subgrupos con una similar disminución del riesgo para el estadio II y III. En los estadios II el beneficio se trasladó a un incremento en la SLE a 5 años a favor de la quimioterapia del 76 vs. 72%, pero la diferencia de la supervivencia global no fue estadísticamente significativa (81 versus 76%), con un beneficio absoluto del 5%.

El análisis del grupo de Ontario (14) realizó una revisión sistemática de tratamiento adyuvante en CC estadio II, en el que se incluyó 37 ensayos y 11 meta-análisis publicados después de 1.987. En el análisis del subgrupo de 12 ensayos con 4.187 pacientes en los que se comparó la cirugía con la quimioterapia con 5FU, se encontró un beneficio absoluto pequeño en la SLE con un rango del 5 al 10% (20). Sin embargo, este beneficio no se trasladó en un incremento significativo en la supervivencia global (RR 0,87, 95% CI 0,75 a 1,10, $p = 0,07$).

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) convocó a un panel de expertos para establecer unas recomendaciones basadas en el meta-análisis del Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative (CCOPGI) Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Se abordó la cuestión de la eficacia de la quimioterapia en tres grupos distintos de pacientes: los estadios II tratados con QT, los estadios II tratados con QT basada en 5FU, y los estadios II de alto riesgo. Los expertos concluyeron que la evidencia de los estudios randomizados no apoya el uso rutinario de la quimioterapia adyuvante en CC estadio II.

En cuanto a los estadios II de alto riesgo (T4, perforación, pobremente diferenciado), aunque no se ha podido demostrar una mejoría en la SG, el número de pacientes incluidos en los ensayos clínicos es inadecuado para demostrar beneficio. Por esta razón, el panel considera que, si se extrapolan los datos de la eficacia de la QT en los estadios III, podría “derivarse” que la QT es útil y, además, que es razonable plantear la QT adyuvante cuando el número de ganglios analizados es subóptimo.

COMBINACIONES CON OXALIPLATINO

El estudio MOSAIC (21) comparó 6 meses de quimioterapia adyuvante con 5FU/LV versus FOLFOX en pacientes con estadios II (40%) y III (60%).

En el análisis final con un seguimiento mínimo de 6 años para todos los pacientes, encontró que la adición de oxaliplatino producía un incremento pequeño pero significativo de la supervivencia global a 6 años (79 versus 76%, HR de muerte 0,84, $p = 0,046$). Sin embargo, el beneficio se limitó al estadio III (73 versus 69%, $p = 0,023$), y no hubo beneficio en el estadio II, con una supervivencia del 87% en ambos brazos. La SLE en los pacientes con estadio II fue ligeramente superior para la rama con FOLFOX, pero no alcanzó la significación estadística (84 versus 80%, HR para recurrencia 0,84, $p = 0,26$). Dado el pequeño número de pacientes con estadio II el incremento absoluto del 7% en SLE y del 2%

en supervivencia global no alcanzó la significación estadística.

Otro ensayo que ha evaluado las combinaciones con oxaliplatino es el NSABP C-07 en el que confirmaron los datos obtenidos en el MOSAIC. En el estudio se randomizaron 2.246 pacientes con CC estadio II (29%) y III (71%) a recibir quimioterapia con 5FU/LV en bolo semanal con o sin oxaliplatino (22). El riesgo de recidiva se reducía un 21% al añadir oxaliplatino. Sin analizar por estadios, la SLE a 3 años fue 76,5% y 71,6% para FLOX y 5FU/LV bolo, respectivamente ($p < 0,004$). En el análisis de subgrupos los pacientes con estadio II tenían menos beneficio en SLE (SLE a 4 años 84 vs. 81%), que los pacientes con estadio III, aunque dado el pequeño número de pacientes con estadio II es razonable que no adquiera significación estadística.

En resumen los dos estudios de adyuvancia con oxaliplatino no han podido demostrar de forma concluyente el beneficio de la quimioterapia en estadio II. Al igual que en los estudios con 5FU el subgrupo de pacientes con estadio II fue pequeño, pero en ambos se sugiere un pequeño beneficio en la SLE, aunque el beneficio en la supervivencia del estudio MOSAIC fue decepcionante. Por lo tanto el beneficio de las combinaciones de oxaliplatino debe ser pequeño en los pacientes de riesgo medio.

COMBINACIONES DE OXALIPLATINO CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS (TABLA III)

El estudio realizado por el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) C-08 (23), ran-

TABLA III
ENSAYOS CLÍNICOS FASE III EN TRATAMIENTO ADYUVANTE CON ADICIÓN DE AGENTES BIOLÓGICOS

<i>Ensayo clínico</i>	<i>Estadio AJCC</i>	<i>Randomización</i>
NCCTG N0147 (25)	III	FOLFOX vs. FOLFOX + cetuximab
PETACC-8	III	FOLFOX vs. FOLFOX + cetuximab
NSABP C-08 (23)	II/III	FOLFOX vs. FOLFOX + bevacizumab
AVANT (24)	II/III	FOLFOX vs. FOLFOX + bevacizumab vs. CAP + oxaliplatino + bevacizumab
ECOG E5202*	II	Riesgo molecular alto (MSS o MSI-L y 18q): FOLFOX vs. FOLFOX + bevacizumab Riesgo estándar: observación
QUASAR-2*	II/III	Capecitabina vs. capecitabina + bevacizumab

ECOG: Eastern Cooperative Group; FOLFOX: fluorouracilo, leucovorin y oxaliplatino; MSI-L: inestabilidad de microsatélites baja; MSS: estabilidad de microsatélites; NCCTG: North Central Cancer Treatment Group. *No publicado.

domizó pacientes con CC estadio II (24,9%) y con estadio III a recibir mFOLFOX6 solo durante 26 semanas o FOLFOX6 con bevacizumab durante 52 semanas, siendo el objetivo primario la SLE. Se han incluido 2.672 pacientes con una mediana de seguimiento de 35,6 meses. Aunque el brazo con bevacizumab demostró un beneficio en SLE durante los primeros 6 a 12 meses, la ventaja se perdió después de un año coincidiendo con la discontinuación del bevacizumab (HR 0,89 IC 95% 0,76 a 1,04; $p < 0,15$). La SLE para la población global fue 77,4% y para la experimental 75,5%. Para los estadios II la SLE fue 87,4 y 84,7% respectivamente y para el estadio III 74,2 y 72,4%. El análisis exploratorio encontró que el efecto del bevacizumab en SLE fue diferente a partir de los 15 meses (antes de los 15 meses HR 0,61 IC 95% 0,48 a 0,78; $p < 0,001$ y después HR 1,22 IC 95% 0,98 a 1,52; $p < 0,076$).

La conclusión del estudio es que bevacizumab por un año no prolonga la SLE en CC estadio II y III y por lo tanto no puede ser recomendado. Sin embargo, se aprecia un efecto beneficioso transitorio que refleja el efecto biológico del bevacizumab durante su administración.

El estudio AVANT (24) ha evaluado también el papel del bevacizumab en adyuvancia. Este estudio europeo, randomizado, multicéntrico incluyó 3.451 pacientes con estadio II de alto riesgo y estadio III (N1 vs. N2) (2.867), que fueron randomizados a tres brazos de tratamiento. Los pacientes recibieron FOLFOX-4 en el brazo 1, FOLFOX-4 con bevacizumab en el brazo 2 y XELOX con bevacizumab en el brazo 3. Los objetivos incluyen la comparación de la SLE entre las 3 ramas y la seguridad. Los resultados preliminares se han comunicado en ASCO-GI 2011. Con una mediana de seguimiento de 48 meses, bevacizumab no prolongó la SLE ni la SG cuando se añadió al FOLFOX o al XELOX en pacientes con estadios III. Los resultados de eficacia favorecieron a la rama de quimioterapia sola. Numéricamente se han producido más recaídas y muertes en el brazo de bevacizumab comparado con el control. El perfil de toxicidad del bevacizumab fue consistente con el de estudios previos.

Se han presentado los resultados del NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147 en KRAS mutado (25) y nativo (26). Este estudio valora el potencial beneficio de añadir cetuximab a FOLFOX en pacientes con cáncer de colon estadio III. Inicialmente este estudio incluyó pacientes independientemente del KRAS. El esquema de tratamiento son 12 ciclos de FOLFOX 6 con o sin cetuximab a dosis de 400 mg/m² día 1 y de 250 mg/m² día semanal. Se han incluido 658 pacientes con KRAS mutado. Con una mediana de seguimiento de 22,4 meses la SLE a 3 años es favorable para el FOLFOX solo (HR 1,48, IC 95% 1,08-2,03; $p < 0,02$). No se observó beneficio en ninguno de los grupos evaluados. La SG también fue favorable para el FOLFOX solo (HR 1,67; IC 95% 1-2,8; $p < 0,07$). El incremento en la toxicidad y las mayores diferencias en los resultados fueron observados en los pacientes mayores de 70 años. La conclusión es que añadir cetuximab en pacientes con KRAS mutado con estadio III de cáncer de colon empeora la SLE con una tendencia a empeorar la SG. Este empeoramiento de los resultados no parece justi-

ficarse por las diferencias en la toxicidad y en la cumplimiento de la quimioterapia.

En 1.760 pacientes incluidos con KRAS nativo, la mediana de seguimiento en 1.624 pacientes es de 15,9 meses. El ensayo cerró el reclutamiento después del análisis interino con el 50% de los eventos al no demostrarse beneficio en la adición de cetuximab. La SLE a 3 años favoreció al FOLFOX solo (HR 1,18 IC 95% 0,92-1,52; $p = 0,33$). No se encontró beneficio en ninguno de los subgrupos analizados. En el brazo con cetuximab fue más frecuente la diarrea y el fracaso para completar los 12 ciclos de quimioterapia. Los pacientes de 70 o más años son los que tuvieron más toxicidad y peores resultados (SLE 78 vs. 64,8% $p = 0,05$). La conclusión del estudio es que la adición de cetuximab no obtiene beneficio en el tratamiento adyuvante de pacientes con CC estadio III KRAS nativo.

En conclusión el tratamiento biológico añadido a las combinaciones de oxaliplatino no ha demostrado beneficio en SLE respecto a solo quimioterapia. El cetuximab solo se ha analizado en estadio III sin demostrar ningún beneficio y el bevacizumab en una población mixta de estadios II y III sin obtener el objetivo de beneficio en SLE.

TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA

Teniendo en cuenta la dificultad para recomendar el tratamiento adyuvante en el estadio II y el relativo buen pronóstico de estos pacientes hay que valorar muy cuidadosamente el riesgo y la toxicidad asociada el esquema de quimioterapia.

En un estudio fase III, donde los pacientes fueron tratados con 5FU/LV en infusión corta la toxicidad severa grado $\frac{3}{4}$ fue de un 14% lo que llevó a una discontinuación prematura del tratamiento en un 6% de pacientes (21). La toxicidad más frecuente del 5FU/LV en bolo es la diarrea, náuseas, vómitos y mielosupresión.

Con la adición del oxaliplatino se incrementa la toxicidad, de forma que un 19% experimentan efectos secundarios severos, lo que repercutió en una tasa de discontinuidad del tratamiento del 12%. El efecto secundario propio del oxaliplatino es la neuropatía sensitiva que alcanza el grado 3 en el 13% de los pacientes durante el tratamiento y que permanece presente a los 48 meses solamente en el 0,7% de los pacientes. En los estudios más actuales la tasa de mortalidad está en un 0,5 a 1%. Los efectos secundarios a largo plazo son poco conocidos. En un estudio con 5FU/LV la calidad de vida empeoró después de la quimioterapia adyuvante y requirió un año para retornar a la situación basal (27). La neuropatía está presente en el 10% de los pacientes después de dos años de suspender el oxaliplatino en el estudio C-07, a pesar de que la dosis acumulativa de oxaliplatino fue menor que en el estudio MOSAIC.

En el estudio X-ACT, en el que se comparó 6 meses de capecitabina vs. solo cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III, la capecitabina se asoció con síndrome mano-pie en el 60% de los pacientes, siendo severa en el 17% (28). Además un 46% desarrolló diarrea de la que un 11% fue severa y 36% náuseas y vómi-

tos siendo severos un 3%. La estomatitis apareció en el 22% (severa en el 2%) y el 23% presentó fatiga o astenia que fue severa en el 1%.

FACTORES DE RIESGO

Como se desprende de los datos expuestos el beneficio en el estadio II de la quimioterapia es pequeño, pero sí se ha objetivado en algunos estudios. Esta situación ha llevado a la búsqueda de los factores de riesgo clínico-patológicos y moleculares que identifiquen a los pacientes con estadio II de alto riesgo que puedan beneficiarse de la quimioterapia adyuvante.

Dentro de las variables clínico-patológicas que se han asociado con peor pronóstico en el contexto del estadio II están los T4, histología con pobre diferenciación (incluyendo las células en anillo de sello y los tumores mucinosos), la invasión linfovascular, invasión perineural, obstrucción intestinal y perforación, así como una inadecuada estadificación ganglionar con menos de 13 ganglios examinados y los niveles preoperatorios aumentados del CEA.

La magnitud del riesgo que confieren estos factores es difícil de estimar, particularmente en lo que se refiere a la obstrucción y a la perforación intestinal. Un estudio del Memorial Sloan Kettering ha valorado retrospectivamente el valor pronóstico de estos factores en una serie de 448 pacientes con cáncer de colon sin quimioterapia postoperatoria (29). El análisis multivariable solo encontró tres factores pronósticos independientes que fueron: T4, CEA preoperatorio elevado por encima de 5 ng/ml y la invasión linfovascular y perineural. Las tasas de supervivencia específica de enfermedad son del 95, 85 y 57% según tengan cero, uno, dos o más factores de riesgo respectivamente.

En las guías de consenso del año 2000 del colegio de patólogos americanos se reconocía como factores pronósticos dentro de la categoría I a la enfermedad T4, infiltración ganglionar, niveles de CEA preoperatorio elevados y márgenes quirúrgicos positivos (30). Sin embargo, a pesar de la influencia adversa en el pronóstico no hay evidencia de que estos pacientes se beneficien más de la quimioterapia que los pacientes con estadio II de bajo riesgo.

En el estudio MOSAIC (21) hubo una tendencia a mejorar la SLE con el FOLFOX (82 vs. 75%) en el subgrupo con estadio II de alto riesgo, definido como T4, pobremente diferenciado, perforación, obstrucción o menos de 10 ganglios en el espécimen quirúrgico. La supervivencia global fue esencialmente igual (85 vs. 83%, $p = 0,65$). Sin embargo, no se puede dilucidar si la supervivencia sería mejor que un brazo con cirugía sola, ya que no existía esta rama en el estudio para el estadio II.

En el análisis combinado del Intergrupo americano los pacientes con tumores T4 no tuvieron unos resultados significativamente mejores con quimioterapia postoperatoria comparado con cirugía sola (SG a 5 años 72 vs. 69%) (3). Sin embargo, este estudio no evalúa el impacto de otros factores pronósticos como son la obstrucción, perforación, niveles de CEA preoperatorios o el número de ganglios evaluados.

A falta de datos concluyentes de los estudios randomizados, la decisión de tratar a estos pacientes viene avalada por distintos consensos. En las Guías de Consenso de expertos realizada por ASCO (20) se sugiere que la indicación de quimioterapia adyuvante se debe discutir con el paciente con estadio II que presenta factores de alto riesgo, como son lesiones T4, perforación, invasión linfovascular, invasión neural, histología pobremente diferenciado y un examen inadecuado del número de ganglios. Este consenso no tiene en cuenta como factor pronóstico negativo a los niveles preoperatorios elevados de CEA a pesar de acompañarse de un mayor riesgo de recaída, al considerar que los datos son insuficientes para seleccionar pacientes con indicación de tratamiento adyuvante.

El consenso de la guía del NCCN coincide con el anterior en discutir con el paciente el potencial riesgo de recaída con el beneficio de la quimioterapia adyuvante, en todos los pacientes con estadio II teniendo en cuenta los factores de riesgo clínico-patológicos, el número de ganglios analizados así como las comorbilidades del paciente y su expectativa de vida (31).

FACTORES MOLECULARES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

Debido a la dificultad para seleccionar a pacientes que puedan beneficiarse de tratamiento adyuvante existe una elevada expectativa con la contribución a esta área de los marcadores moleculares pronósticos y predictivos.

Los factores más implicados y con mayor impacto son la delección del 18q, sobreexpresión y/o genotipo de timidilato sintetasa, K-ras, BRAF, mutaciones de p53, inestabilidad microsatélite (MSI) y déficit de genes de reparación, firmas genéticas como el Oncotype y el Coloprint y células tumorales circulantes.

El valor pronóstico de la mayoría de estos factores moleculares ha sido confirmado, pero no así el valor predictivo para beneficiarse de la quimioterapia adyuvante, con la posible excepción de la inestabilidad microsatélite.

INESTABILIDAD MICROSATÉLITE (MSI)

La MSI es la firma molecular de un defecto en el sistema de reparación del ADN. Los microsatélites son secuencias repetidas de ADN a través del genoma. La inestabilidad se denomina MSI-alta o MSI-baja en base al porcentaje de locus que muestran inestabilidad. Los pacientes con tumores que expresan altos niveles de MSI se acompaña de mejor pronóstico que aquellos tumores con estabilidad microsatélite (MSS). Sin embargo, paradójicamente estos tumores pueden ser resistentes a ciertos tratamientos citotóxicos, incluyendo el 5FU. La mayoría de los estudios encuentran que la quimioterapia basada en 5FU es menos beneficiosa o potencialmente perjudicial, para pacientes con inestabilidad microsatélite o con déficit de MMR (dMMR).

Los pacientes con CC estadio II presentan MSI-alta en aproximadamente el 20% de los casos.

En una extensa revisión de 32 estudios en pacientes con CCR estratificando la supervivencia por el estado de MSI, aquellos pacientes con tumores que presentaban MSI no obtuvieron beneficio con la quimioterapia adyuvante basada en 5FU (HR para muerte = 1,24; 95% CI 0,72 a 2,14) (32).

En otro estudio se reanalizaron en 457 biopsias el status de MSI por IHQ, de pacientes con cáncer de colon estadio II y III que se habían tratado con quimioterapia adyuvante en el contexto de estudios randomizados realizados por NCCTG, GIVIO y ECOG (33). La quimioterapia adyuvante mejoró significativamente la supervivencia de pacientes con estadio III que fueron competentes en MMR (MSS, pMMR). Sin embargo, los pacientes con tumores que tenían dMMR no tuvieron beneficio en supervivencia libre de enfermedad con la quimioterapia basada en 5FU cuando habían sido randomizados a dicho tratamiento *versus* no tratamiento (HR 1,39, 95% IC 0,46-4,15). Para aumentar el poder al estudio estos datos fueron analizados conjuntamente con 570 pacientes del análisis original del estado de MSI y respuesta a 5FU (34), obteniendo similares conclusiones. La presencia de déficit de MMR fue un factor pronóstico beneficioso para los pacientes que solo se trataron con cirugía. La quimioterapia con 5FU no se asoció con ningún beneficio en supervivencia libre de enfermedad o global en el subgrupo con dMMR. La conclusión de los autores es que el estado de MMR debe ser un factor a tener en cuenta en la decisión terapéutica de pacientes con estadio II que sean considerados para tratamiento adyuvante con 5FU.

En un reciente estudio en el que se analizó la presencia de marcadores moleculares y su valor pronóstico en pacientes con CC estadio II y III incluidos en el PETACC-3, se comprobó en el estudio multivariable que los factores pronósticos independientes en el estadio II fueron el estadio tumoral y la MSI (35).

En el estudio de Bertagnoli y cols. los pacientes con estadio III fueron randomizados a recibir quimioterapia con 5FU/LV sin o con irinotecán (IFL). El análisis de los factores predictivos mostró solo una tendencia a mejorar la SLE (pero no la supervivencia global) en tumores con MSI tratados con IFL sin encontrar ningún beneficio en tumores MSS o tratados con 5FU/LV (36).

El estudio PETACC-3 EORTC en el que los pacientes con estadio II y III fueron randomizados a recibir 5FU/LV con o sin irinotecán falló en demostrar un beneficio significativo en la SLE al añadir irinotecán, sin embargo, encontró un beneficio significativo en la SLE y en la supervivencia global para los pacientes con alta MSI en comparación con los tumores con baja MSI y MSS en pacientes con cáncer de colon estadio II (83 vs. 66%; $p = 0,0077$) (37).

Por último, un análisis retrospectivo de los pacientes incluidos en los cuatro estudios de adyuvancia del NSABP con pacientes en estadios II y III, la alta MSI no tuvo valor predictivo en SLE ni en supervivencia global en relación a los pacientes con baja MSI o MSS (38).

Las conclusiones de estos datos indican que este fac-

tor molecular tiene implicaciones pronósticas y predictivas. Los pacientes con estadio II con tumores con MSI (dMMR) tienen mejor pronóstico que aquellos con tumores MSS (pMMR) y esta información puede tener repercusiones a la hora de establecer la indicación de quimioterapia adyuvante. Por otra parte si la indicación terapéutica es monoterapia con 5FU la presencia de MSI/dMMR parece identificar a pacientes que no se benefician de las fluoropirimidinas. La importancia de este factor molecular queda plasmada en la guía NCCN en la que se recomienda la determinación de MMR en pacientes que sean tributarios de un tratamiento con 5FU solo (31).

Sin embargo, no hay información suficiente para saber si los pacientes con dMMR tampoco se benefician de combinaciones con oxaliplatino, que son el tratamiento estándar actual. Se han publicado varios estudios que sugieren que el déficit de MMR no es factor pronóstico en los pacientes con cáncer colorrectal que reciben FOLFOX (39-41), si bien ninguno de ellos es randomizado con un grupo control ni fue diseñado prospectivamente. La resistencia al 5FU podría deberse a la incorporación de metabolitos en el ADN más que a la inhibición de su diana, la timidilato sintetasa (42).

La determinación del déficit de MMR no solo tiene implicaciones pronósticas y predictivas para la decisión terapéutica adyuvante, sino que también sirve para detectar a pacientes con síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no polipósico). Los pacientes con síndrome de Lynch tienen a nivel germinal una pérdida de expresión de una o varias enzimas MMR, lo que confiere una predisposición a desarrollar un cáncer colorrectal.

El estudio ECOG 5202 puede ayudar a validar el uso del estado de la MSI, aunque puede ser confundido por el método de estratificación que no solo valora el MSI sino también el status del 18qLOH. Sin embargo, este estudio no puede confirmar el beneficio de la quimioterapia en esta población ya que los pacientes con alta MSI no reciben quimioterapia adyuvante (Fig. 1).

18QLOH

La delección del 18q (18qLOH) ha sido otro marcador bien estudiado que se asocia con peores resultados tanto en CC estadio II como en el estadio III. Jen y cols. (43) examinaron prospectivamente muestras tumorales de pacientes con CC estadios II y III y demostraron un empeoramiento significativo en la supervivencia global en pacientes con estadio II y 18qLOH (92 vs. 54%) en comparación con los pacientes sin 18qLOH, lo que sugiere un incremento del riesgo de muerte (HR = 2,46; IC 95% 1,06-5,71; $p = 0,036$). Lanza y cols. (44) han confirmado estos hallazgos demostrando un incremento significativo en la SLE ($p < 0,0001$) y en la supervivencia global ($p < 0,0001$) en pacientes sin pérdida alélica del 18q.

Una revisión sistemática y un metaanálisis que combinó datos de 27 estudios y que incluyó 2.189 pacientes soportan la asociación entre peor supervivencia y

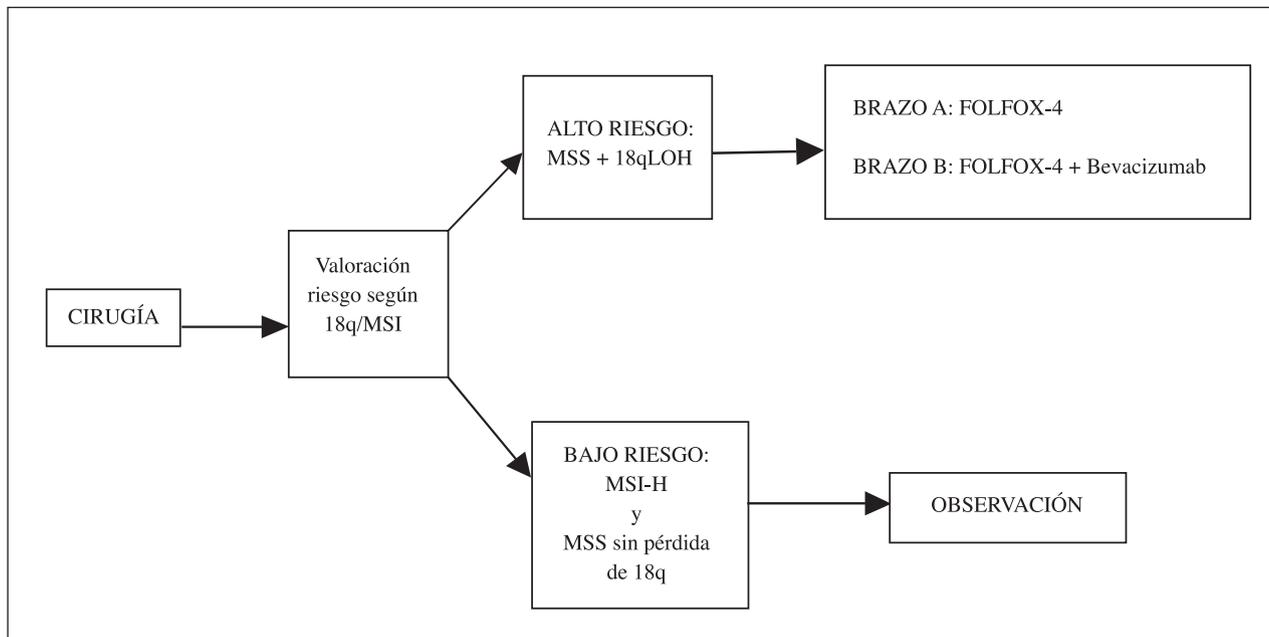


Fig. 1.

18qLOH (HR de muerte = 1,63; IC 95% 1,21 a 2,20), después de ajustar los datos por sesgos y por quimioterapia adyuvante (45). Sin embargo, en el estudio de Roth (35) se analizaron las preparaciones de los pacientes incluidos en el estudio PETACC-3 EORTC y demostró que aunque la 18qLOH fue significativa para el pronóstico en el análisis univariable, pierde la significación en el análisis multivariable cuando se incluye el MSI. Por lo tanto son necesarios más estudios prospectivos para validar estos biomarcadores y contestar estas inconsistencias.

El valor predictivo de 18qLOH a la respuesta a 5FU en el estadio II no está bien establecido. En un estudio en el que se examinaron las preparaciones de 460 pacientes con CC estadio III y estadio II de alto riesgo que recibieron quimioterapia adyuvante basada en 5FU se analizaron MSI y 18qLOH. Se encontró mejor pronóstico para pacientes con CC estadio III sin delección de 18q en relación con los que tenían 18qLOH, con incremento de la SLE (64 vs. 44%; $p = 0,002$) y SG (69 vs. 50%; $p = 0,005$). Sin embargo, no tuvo valor predictivo cuando se analizaron los datos del 25% de los pacientes con estadio II, si bien no había grupo control tratado solo con cirugía (46).

En otro estudio, el United Kingdom Adjuvant X-ray and 5-Fluorouracil Infusion Study (AXIS) (47), se incluyeron 393 muestras de pacientes con CC estadio II (60%) y estadio III que fueron randomizados a recibir infusión portal postoperatoria con 5FU o cirugía sola. Encontraron que la retención de 18q fue predictiva de respuesta al tratamiento adyuvante con 5FU en comparación con 18qLOH. Sin embargo, cuando combinaron dos marcadores de 18qLOH (D18S61 y D18S851) encontraron que estos pacientes no se beneficiaban de la quimioterapia adyuvante a diferencia de los que tenían

retención de 18q. Por lo tanto, los datos actuales no soportan la toma de decisiones en función del status de 18qLOH.

EXPRESIÓN DE GENES

Uno de los primeros perfiles de expresión multigenética para CC fue descrita por Wang y cols. (48) los cuales analizaron el tejido tumoral de 74 pacientes con CC estadio II sin tratamiento, 42% de los cuales habían recaído a los 3 años. Pudieron desarrollar y validar un perfil genético con 23 genes, el cual confería un riesgo de recaída 13 veces superior (IC 95% 2,6 a 65; $p = 0,003$) con una sensibilidad del 72% y una especificidad del 83%.

Se ha desarrollado un test de recurrencia de 12 genes para pacientes con cáncer de colon estadio II que predice el riesgo de recaída. Los investigadores han evaluado el riesgo de recurrencia en relación con la expresión de múltiples genes en muestra de tejido tumoral fijado en parafina en pacientes con cáncer de colon estadio II y III tratados en 4 diferentes estudios de quimioterapia adyuvante basada en 5FU versus cirugía solo (49).

De la evaluación inicial de 761 genes candidatos solo 12 fueron seleccionados por su asociación independiente con la recaída en cada uno de los estudios. El estudio inicial encontró un riesgo de recidiva a 3 años del 8% para pacientes con una puntuación de recurrencia menor de 30, del 11% con una puntuación de 31-40 y del 25% con una puntuación mayor de 40. La capacidad de predecir la recurrencia fue posteriormente validado en el estudio QUASAR. Este test está dirigido a evaluar el riesgo de recurrencia pero no informa sobre la capacidad de estos pacientes de responder a la quimioterapia.

En el estudio original se desarrolló un test predictivo de respuesta a 5FU en pacientes con cáncer de colon estadio II, pero este test falló en su validación en los pacientes del estudio QUASAR (50).

El Oncotype diagnóstico en CC está fabricado por Genomic Health. El papel preciso que debe jugar este test en la decisión terapéutica del cáncer de colon estadio II y cuál debe ser su integración con otros marcadores pronósticos no se ha establecido hasta el momento actual. Las guías NCCN consideran que no hay datos suficientes para recomendar su uso para la indicación de quimioterapia adyuvante (31) (Tabla IV).

TABLA IV

ONCOTYPE: PREDICCIÓN DEL RIESGO DE RECURRENCIA: LA CURVA KAPLAN-MEIER ESTIMA RIESGO DE RECURRENCIA A 3 AÑOS Y ASOCIA UN IC 95% AL ANÁLISIS DE BOOTSTRAP PARA PACIENTES CON ESTADIO II EN ESTUDIOS DE SOLO CIRUGÍA

Grupos según riesgo de recurrencia	Pacientes (mediana %)	Riesgo de recurrencia a 3 años (%)	IC 95%
Bajo	25	8	5 a 12
Intermedio	39	11	7 a 15
Alto	37	25	18 a 32

Se ha desarrollado otra firma genética que a diferencia del anterior se desarrolla en tejido fresco, denominada Coloprint. En este test se han seleccionado 18 genes para estructurar una clasificación pronóstica. La firma genética se ha validado en un grupo de 206 muestras de CCR estadios I, II y III. La firma clasificó al 60% de los pacientes en un grupo pronóstico de bajo riesgo y al 40% al contrario en un grupo de alto riesgo. La supervivencia libre de recaída a 5 años fue del 87,6% (95% IC 81,5 a 93,7%) para los pacientes pertenecientes al grupo de bajo riesgo y del 67,2% (95% IC 55,4 a 79%) para los pacientes de bajo riesgo, con un HR de 2,5 (95% IC 1,33 a 4,73; $p < 0,005$). En el análisis multivariante la firma genética se mantenía como el factor pronóstico más significativo, con un HR de 2,69 (95% IC 1,41 a 5,14; $p < 0,003$). En el estadio II el test descrito fue superior a los criterios de ASCO en la valoración de riesgo sin tener en cuenta la evaluación de inestabilidad microsatélite. Los resultados de esta firma son muy interesantes si bien deben ser validados en otras series (51).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE EXPERTOS

Por lo tanto la indicación de quimioterapia adyuvante permanece controvertida en el estadio II. Los datos de los estudios randomizados y metaanálisis indican que hay un pequeño beneficio para la quimioterapia basada en 5FU que no excede el 5% en la supervivencia global a 5 años. Los estudios realizados no han incluido en nin-

gún caso el número de pacientes necesarios para demostrar este pequeño beneficio.

Las guías ASCO no recomiendan la indicación de quimioterapia adyuvante de rutina en los pacientes con CC estadio II fuera de los ensayos clínicos. Sugieren la discusión con el paciente sobre el balance entre el riesgo de recaída y el posible beneficio de la quimioterapia adyuvante, en función de sus factores de riesgo, entendiendo como tal el análisis de menos de 13 ganglios en la pieza quirúrgica, T4, perforación, invasión linfovascular e histología de pobremente diferenciado incluyendo tumores en anillo de sello y mucinosos. Esta recomendación se fundamenta en el estudio MOSAIC y en su sugerencia de beneficio para los pacientes con estadio II. El panel de expertos enfatiza la importancia de que el paciente participe de la decisión y conozca su riesgo estimado de recurrencia y/o muerte con o sin quimioterapia adyuvante así como los efectos secundarios del tratamiento (20).

Las guías del NCCN recomiendan la valoración de todos los pacientes con cáncer de colon estadio II informándole de los potenciales riesgo *versus* beneficio de la quimioterapia adyuvante. Los factores que consideran de alto riesgo son la obstrucción y perforación intestinal, menos de 12 ganglios en la pieza quirúrgica, grado de diferenciación 3 ó 4, invasión vascular y/o perineural márgenes positivos o indeterminados. Otros hechos a tener en cuenta son las comorbilidades y la expectativa de vida (31). Consideran la determinación de MMR de mayor utilidad que el Oncotype como factor predictivo a la hora de evaluar el beneficio de una quimioterapia.

En los pacientes en los que no hay factores de alto riesgo definidos por las guías ASCO o las del NCCN, es recomendable evaluar el estado de MMR para ayudar a la decisión de administrar o no quimioterapia adyuvante. En aproximadamente el 15% de los pacientes con tumores MSI-H/dMMR, dado su excelente pronóstico y los datos que sugieren una falta de eficacia para la quimioterapia adyuvante con 5FU llevan a la recomendación de contraindicar la terapia adyuvante. Sin embargo, sería adecuada la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos. Los pacientes con tumores pMMR/MSS y con factores de alto riesgo, la quimioterapia adyuvante confiere un pequeño beneficio y la indicación de quimioterapia debe ser individualizada y consensuada con el paciente.

Otra herramienta de gran utilidad es la web (Adjuvant Online) que permite al médico calcular el riesgo relativo de recurrencia y de mortalidad en base a los datos clínico-patológicos y el beneficio relativo que obtiene con la quimioterapia adyuvante (52). Este programa puede estimar o calcular el beneficio potencial de la quimioterapia adyuvante, pero la decisión de administrar este tratamiento debe tener en cuenta otras consideraciones que evalúen al paciente en su totalidad con sus comorbilidades y peculiaridades clínicas y personales.

Otra decisión controvertida en el estadio II es la elección del régimen de quimioterapia. Como se ha descrito previamente el esquema FOLFOX fue superior al 5FU/LV en bolo en el estudio MOSAIC que incluyó

pacientes con estadio II y III. Sin embargo, el beneficio en supervivencia global y en SLE se limita exclusivamente a los pacientes con estadio III. En un análisis exploratorio los pacientes con estadio II de alto riesgo tuvieron un beneficio absoluto en la SLE a 5 años (82 vs. 75%, HR 0,72) que no alcanzó significación estadística. Probablemente al igual que el 5FU el beneficio que ofrece las combinaciones con oxaliplatino es muy pequeño en pacientes con cáncer de colon estadio II de riesgo intermedio. La recomendación de la NCCN es la utilización de capecitabina en pacientes con estadio II de riesgo medio, si bien no hay una clara evidencia ya que el estudio X-ACT solo incluyó pacientes con cáncer de colon estadio III. Sin embargo, para pacientes con estadio II con MSI-H/dMMR el FOLFOX puede ser una alternativa razonable dada la falta de eficacia del 5FU, si bien como ya se ha dicho previamente no hay información rigurosa sobre la eficacia de las combinaciones con oxaliplatino en estos pacientes.

CORRESPONDENCIA:

Pilar García Alfonso
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
C/ Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid
e-mail: pgarcaalfonso@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Nauta R, Stablein DM, Holyoke ED. Survival of patients with stage B2 colon carcinoma. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Arch Surg* 1989;124:180-2.
- Greene F, Page D, Fleming I, et al. Eds. *Colon and Rectum*. In: The AJCC Cancer Staging Handbook, Sixth Edition. New York: Springer; 2002. p. 127-38.
- Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004;22:1797-806.
- Colon and Rectum. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, editors. *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010. p. 143.
- NIH Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-50.
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;322:352-8.
- Haller DG, Catalano JS, Macdonald JS, et al. Fluorouracil (FU), leucovorin and levamisole adjuvant therapy for colon cancer: five-year final report of INT-0089. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:256a.
- Taal BG, Van Tinteren H, Zoetmulder FA, NACCP group. Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. *Br J Cancer* 2001;85:1437.
- Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995;345:939.
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2936.
- Moore HC, Haller DG. Adjuvant therapy of colon cancer. *Semin Oncol* 1999;26:545.
- Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007;370:2020.
- Schippinger W, Samonigg H, Schaberl-Moser R, et al. A prospective randomised phase III trial of adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with stage II colon cancer. *Br J Cancer* 2007;97:1021.
- Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 2004;22:3395.
- Buyse M, Piedbois P. Should Dukes' B patients receive adjuvant therapy? A statistical perspective. *Semin Oncol* 2001;28:20.
- Wolmark N, Rockette H, Wickerham DL, et al. Adjuvant therapy of Dukes' A, B and C adenocarcinoma of the colon with portal-vein fluorouracil hepatic infusion: preliminary results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-02. *J Clin Oncol* 1990;8:1466-75.
- Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11:1879-87.
- Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999;17:3553-9.
- Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol* 1999;17:1349-55.
- Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3408.
- André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109.
- Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25:2198.
- Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Phase III Trial Assessing Bevacizumab in Stages II and III Carcinoma of the Colon: Results of NSABP Protocol C-08. *J Clin Oncol* 2010;29:11-6.
- De Gramont A, Van Cutsem E, Taberero J, et al. AVANT: Results from a randomized, three-arm Multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer. *Gastrointestinal Cancer Symposium* 2011;139: Abstract 362.
- Alberts SR, Sargent DJ, Smyrk TC, et al. Adjuvant mFOLFOX6 with or without cetuximab (Cmab) in KRAS wild-type (WT) patients (pts) with resected stage III colon cancer (CC): Results from NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. *JCO* 2010;28:15S, abstract 3507.
- Goldberg RM, Sargent DJ, Thibodeau SN, et al. Adjuvant mFOLFOX6 plus or minus cetuximab (Cmab) in patients (pts) with KRAS mutant (m) resected stage III colon cancer (CC): NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. *JCO* 2010;28:15S, abstract 3508.
- Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. Longitudinal quality

- of life and quality adjusted survival in a randomized controlled trial comparing six months of bolus fluorouracil/leucovorin vs. twelve weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:1551.
28. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696.
 29. Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008;51:503.
 30. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979.
 31. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org (Accessed on August 06, 2010).
 32. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005;23:609.
 33. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3219.
 34. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247.
 35. Roth AD, Tejpar S, Yan P, et al. Stage-specific prognostic value of molecular markers in colon cancer. Results of the translational study on de PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:15s (abstract 4002).
 36. Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC, et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group Protocol 89803. *J Clin Oncol* 2009;27:1814-21.
 37. Tejpar S, Bosman F, Delorenzi M, et al. Microsatellite instability in stage II and III colon cancer treated with 5FU/LV or 5FU/LV and irinotecan (PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60/00 trial). *J Clin Oncol* 2009;27:15s (abstract 4001).
 38. Kim GP, Colangelo LH, Wiend HS, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: A National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2007;25:767-72.
 39. des Guetz G, Mariani P, Cucherousset J, et al. Microsatellite instability and sensitivity to FOLFOX treatment in metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res* 2007;27:2715.
 40. Zaanan A, Cuilliere-Dartigues P, Guilloux A, et al. Impact of p53 expression and microsatellite instability on stage III colon cancer disease-free survival in patients treated by 5-fluorouracil and leucovorin with or without oxaliplatin. *Ann Oncol* 2010;21:772.
 41. Kim ST, Lee J, Park SH, et al. Clinical impact of microsatellite instability in colon cancer following adjuvant FOLFOX therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66:659.
 42. Tajima A, Hess MT, Cabrera BL, et al. The mismatch repair complex hMutS alpha recognizes 5-fluorouracil-modified DNA: implications for chemosensitivity and resistance. *Gastroenterology* 2004;127:1678.
 43. Jen J, Kim H, Piantadosi S, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *Curr Opin Oncol* 2009;21:369-73.
 44. Lanza G, Matteuzzi M, Gafa R, et al. Chromosome 18q allelic loss and prognosis in stage II and III colon cancer. *Int J Cancer* 1998;79:390-5.
 45. Popat S, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of the relationship between chromosome 18q genotype, DCC status and colorectal cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2005;41:2060-70.
 46. Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2001;344:1196-206.
 47. Barratt PL, Seymour MT, Stenning SP, et al. DNA markers predicting benefit for adjuvant fluorouracil in patients with colon cancer: A molecular study. *Lancet* 2002;360:1381-91.
 48. Wang Y, Jatko T, Zhang Y, et al. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1564-71.
 49. O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G, et al. Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. *J Clin Oncol* 2010;28:3937.
 50. Kerr RD, Gray P, Quirke D, et al. A quantitative multigene RT-PCR assay for prediction of recurrence in stage II colon cancer: Selection of the genes in four large studies and results of the independent, prospectively designed QUASAR validation study (abstract #4000). *J Clin Oncol* 2009;27:15s.
 51. Salazar R, Roepman P, Capella G, et al. Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;29:17-24.
 52. Adjuvant Online program for colon cancer. Available at: www.adjuvantonline.com (accessed January 25, 2010).

Tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de origen colorrectal

J. C. RODRÍGUEZ SANJUÁN

Unidad de Cirugía Hepato-bilio-pancreática. Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander

RESUMEN

Hoy día está demostrado que la extirpación quirúrgica con borde libre es el aspecto principal del tratamiento de las metástasis hepáticas de origen colorrectal, con una supervivencia global a 5 años de alrededor del 30%, aunque en algunas series supera el 50%. La resección puede realizarse si se dan una serie de condiciones: ausencia de enfermedad extrahepática (o posibilidad de lograrla), reseccabilidad técnica, es decir, posibilidad de lograr una extirpación completa de las metástasis con un volumen hepático post-resección (futuro remanente hepático) suficiente para mantener una función normal. El problema surge cuando la resección completa no es posible o es límite. Por ello se han desarrollado algunas estrategias conducentes al aumento de reseccabilidad. Las más importantes son la quimioterapia neoadyuvante, la embolización portal con resección en dos tiempos y la resección combinada con métodos de destrucción local (principalmente ablación por radiofrecuencia) de alguna de las lesiones.

PALABRAS CLAVE: Metástasis hepática. Extirpación. Quimioterapia.

ABSTRACT

Nowadays it has been shown that margin-free resection is the main aspect of the treatment of colo-rectal liver metastases. Five-year overall survival is about 30%, although in some series exceeds 50%. Resection can be performed under some conditions: no extrahepatic disease (or possibility of achieve it), technical resectability, in other words, possibility of complete removal of all the metastases with sufficient post-resection liver volume (future liver remnant) to maintain a normal function. Problems arise when resection is not possible or the case is borderline resectable. To rescue these patients and increase resectability, several strategies have been designed. The most important are neoadjuvant chemotherapy, staged resection with portal embolization and resection combined with local ablation (mainly radiofrequency) of some of the lesions.

KEY WORDS: Liver metastasis. Resection. Chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

La diseminación a distancia de un carcinoma colorrectal ensombrece el pronóstico de modo que a veces el paciente sólo es subsidiario de terapéutica paliativa. Sin embargo, existen algunas localizaciones como el pulmón o el hígado que aún permiten tratamientos con posibilidad de curación de la enfermedad y en otros casos, al menos, supervivencias prolongadas. Se estima que un 14,5% de los pacientes con cáncer de colon presentan metástasis hepáticas al diagnóstico, que en

76,8% de los casos se limitan al hígado y en 23,2% presentan además otras metástasis a distancia (1). Además, entre los pacientes sin metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico y del tratamiento de su tumor colorrectal primario, existe posibilidad de que surjan metástasis metacrónicas. Su probabilidad se ha estimado en 4,3% al año, 12% a los 3 años y 14,5% a los 5 años (1).

El principal recurso terapéutico hasta el momento ha sido la resección quirúrgica. La supervivencia a 5 años de pacientes a quienes se ha extirpado una metástasis

hepática de carcinoma colorrectal con intención curativa es bastante variable, entre 12 y 55%, aunque en la mayoría de las series se encuentra entre 20-30% (2,3). No obstante es la única posibilidad de supervivencia a largo plazo, ya que sin resección y con sólo tratamiento quimioterápico paliativo se espera una supervivencia en torno a 3% (1). Además, la supervivencia a 5 años en pacientes con resección quirúrgica de las metástasis con borde libre es superior a otros tratamientos como criocirugía o ablación por radiofrecuencia (4). En los últimos años, no obstante, la cirugía forma parte de un tratamiento multimodal, que es complementado por la quimioterapia, terapias ablativas como la radiofrecuencia o tratamientos radiológicos como la embolización portal.

EVALUACIÓN Y ESTADIFICACIÓN

Antes de decidir el tratamiento a realizar de una o más metástasis hepáticas, es preciso definir el número y volumen hepático afectado, la posible existencia de metástasis extrahepáticas y la existencia de enfermedad en el colon (recidivada o metacrónica).

Si la metástasis es sincrónica es precisa una colonoscopia completa, como parte de la evaluación general de un paciente con un tumor colorrectal. Si fuera metacrónica y se han seguido las recomendaciones y plazos sobre vigilancia endoscópica, no es precisa endoscopia adicional. No obstante, si no se hubieran seguido sería aconsejable una nueva colonoscopia completa. En el caso de un tumor primario rectal, debería estadificarse (en sincrónicas) o reevaluar la pelvis (en metacrónicas) mediante una RMN.

La enfermedad hepática y extrahepática puede evaluarse mediante TAC, RMN y PET (o PET/TAC). Existe controversia sobre qué prueba es más eficaz. La RMN y TAC se consideran pruebas de gran rendimiento para la evaluación de la afectación hepática (5,6). Otros trabajos, por el contrario, consideran superior la eficacia diagnóstica de la RMN (7). Una reciente revisión sistemática llega a la conclusión de que PET/TAC tiene mayor sensibilidad y especificidad que TAC para detectar lesiones hepáticas y recidivas locales y mayor sensibilidad pero similar especificidad para detectar enfermedad extrahepática (8). Otros trabajos también muestran mayor sensibilidad en la detección de lesiones hepáticas con PET -92%- que con TAC o RMN -64%- (9). La selección que permite la estadificación con TAC posibilita que los pacientes así estadificados muestren las mejores supervivencias (10), reflejando que probablemente pacientes con enfermedad no curable se excluyen de un tratamiento quirúrgico que no aporta beneficio. Además, la PET/TAC hace cambiar la estrategia terapéutica en un 14% de los pacientes y permite reducir las laparotomías no terapéuticas (11). Las recomendaciones del consenso de expertos publicadas en 2006 establecen que puede realizarse bien TAC o bien RMN para la evaluación hepática pero que esta última es inferior para la evaluación de enfermedad extrahepática (12). También concluye que la PET mejora la selección y debe formar parte de la evaluación preoperatoria (12).

No obstante, tras un tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (QTNA) la sensibilidad diagnóstica disminuye notablemente con PET, aunque no tanto con TAC o RMN (9).

La evaluación debe completarse siempre con el examen intraoperatorio, en el que es importante visualizar y palpar toda la superficie hepática después de una completa movilización del hígado. A continuación debe realizarse una ecografía intraoperatoria, que es la exploración que mayor sensibilidad muestra y prácticamente no se ve influida por la QTNA (9).

El índice de riesgo clínico de Fong (13) permite estadificar las metástasis, por su riesgo de recidiva y supervivencia postoperatoria. Incluye factores como afectación ganglionar del tumor primario, intervalo desde el primario hasta aparición de metástasis menor de 12 meses, más de una metástasis, CEA preoperatorio > 200 ng/ml y diámetro de la mayor metástasis superior a 5 cm. Asignando un punto a cada criterio cumplido se obtiene un score que se correlaciona inversamente con la supervivencia a largo plazo.

REQUISITOS PARA LA RESECCIÓN QUIRÚRGICA

Aunque anteriormente el número de metástasis, la afectación bilateral o la edad avanzada pudieron considerarse contraindicaciones para la resección, hoy día no es así, de manera que se realizan metastasectomías en pacientes mayores de 80 años, siempre que su riesgo quirúrgico sea aceptable y resecciones hepáticas muy amplias sin importar el número o la localización de las lesiones (3).

La extirpación de metástasis hepáticas puede realizarse si se dan una serie de condiciones: ausencia de enfermedad extrahepática (o posibilidad de lograrla), resecabilidad técnica, es decir, capacidad de lograr una extirpación completa de las metástasis y capacidad de lograr un volumen hepático post-resección (futuro remanente hepático) suficiente para mantener una función normal (12).

AUSENCIA DE ENFERMEDAD EXTRA-HEPÁTICA

Después de una resección colorrectal radical (R0) se espera una recidiva locorregional no hepática en 20-30% de los pacientes (14). Además son relativamente frecuentes las localizaciones pulmonar, cerebral y ovárica de extensión metastásica (14). Por ello, antes de decidir la estrategia terapéutica de un hígado metastásico debe quedar demostrado que el tumor primario no ha recidivado y no hay otras metástasis distintas de las hepáticas, mediante las pruebas complementarias pertinentes. También deben considerarse los casos que en el momento del diagnóstico de la metástasis, existe recidiva local resecable o metástasis resecables en otras localizaciones (12) con la excepción de las peritoneales. No obstante, incluso esto último es motivo de controversia, puesto que en alguna serie se observa que el número total de metástasis a reseccionar tiene mayor influencia

sobre el pronóstico que la localización en sí misma, incluyendo también las peritoneales (15).

En cualquier caso, parece que el pronóstico es peor en los casos de metástasis hepática extirpada junto con enfermedad extrahepática –también extirpada– que en los pacientes con metástasis hepática exclusiva (16). No obstante, el subgrupo de pacientes con enfermedad extrahepática limitada a metástasis pulmonares aisladas, tiene mejor pronóstico que otras localizaciones extrahepáticas (16), con supervivencias a 5 años de 30-40% (14). Se recomienda que los pacientes con metástasis hepáticas y pulmonares simultáneas se aborden quirúrgicamente de manera secuencial (14).

Las adenopatías metastásicas en el pedículo hepático empeoran el pronóstico pero no contraindican la extirpación. Por el contrario, las metástasis ganglionares alrededor de la arteria hepática común o tronco celiaco se asocian a tan mal pronóstico que deben considerarse una contraindicación para la resección (17-19). Se recomienda realizar metastasectomía hepática en presencia de adenopatías metastásicas sólo en pacientes jóvenes, en ausencia de progresión de la enfermedad tras QTNA (4).

RESECABILIDAD TÉCNICA

La supervivencia a largo plazo es claramente superior en caso de resección de metástasis con bordes microscópicamente libres (R0) que en caso de bordes afectados (R1) (2). Por tanto, cuando se evalúa la posibilidad de tratamiento quirúrgico debe ser factible realizar una resección completa de todas las lesiones con bordes microscópicos libres. La resección puede ser anatómica, extirpando completamente el segmento o lóbulo de asiento de la metástasis con bordes de sección por sus respectivos límites anatómicos o bien no anatómica o atípica. La resección segmentaria anatómica no ha demostrado mejores resultados que la no anatómica (19). En el caso de esta última, es controvertido el margen de resección necesario. Algunos autores recomiendan 1 cm (19), aunque en otros estudios se observa que no hay diferencias en el pronóstico a largo plazo con márgenes menores de 1 cm, siempre que sean negativos (20,21). No obstante se ha observado que cuando la resección de algún nódulo metastásico se ha realizado con afectación microscópica de bordes (R1) por proximidad vascular, pero se ha administrado quimioterapia postoperatoria, la supervivencia a largo plazo no ha sido significativamente diferente de la de los pacientes con resección R0 (22). La principal ventaja de la resección no anatómica es que requiere extirpar menor volumen de parénquima hepático, de especial importancia en caso de metástasis múltiples o recidivadas, sin compromiso de los resultados a largo plazo (23). Las recomendaciones del consenso sobre tratamiento de las metástasis hepáticas de 2006 establecen que aunque el objetivo de la resección debe ser lograr un margen libre de tumor de 1 cm o más, el hecho de que durante la cirugía se crea que pueda ser menor de 1 cm no debe suponer un criterio de exclusión (12). Según algunos autores (22),

tampoco debería serlo si se anticipa la posibilidad de que el borde quede microscópicamente afectado, si se puede realizar quimioterapia postoperatoria.

En algunos casos, no es posible la extirpación de alguna de las metástasis, por su localización o proximidad vascular. La asociación de resección de algún nódulo y radiofrecuencia de otros es superior en términos de supervivencia a la radiofrecuencia de todos (24), por lo que se contempla como alternativa a la resección completa, cuando no sea técnicamente factible. Esta asociación conlleva una supervivencia inferior a la de los pacientes en quienes se han resecado todas aunque superior al tratamiento exclusivo con RF y al tratamiento únicamente quimioterápico.

Algunos grupos expertos realizan técnicas avanzadas de resección vascular, cuando existe invasión de la vena cava. Es la llamada cirugía hepática extrema. Los procedimientos van desde resección parcial de vena cava hasta su resección completa y sustitución por injerto, con anastomosis de las venas suprahepáticas y exclusión vascular total con by-pass veno-venoso. La supervivencia a largo plazo en estos casos es comparable a la obtenida tras resección R0 de metástasis que no han precisado técnicas de cirugía extrema (25).

FUTURO REMANENTE HEPÁTICO

El número de metástasis no contraindica actualmente la resección, siempre que sea posible dejar al menos dos segmentos hepáticos adyacentes, con flujo vascular de entrada y de salida y drenaje biliar que alcancen un volumen hepático de 20-25%, aunque debería ser de al menos 40% si el paciente se ha sometido a QTNA intensiva (4). En caso de no ser posible lograr este volumen, podría intentarse la hepatectomía en dos tiempos o la embolización portal, que se tratarán más adelante. Para la adecuada planificación de las posibilidades quirúrgicas existen técnicas radiológicas basadas en el cálculo del volumen del futuro remanente hepático. Es la llamada volumetría hepática, que se basa en imágenes en fase venosa portal con posterior análisis volumétrico del hígado, utilizando un programa de reconstrucción volumétrica que genera un modelo tridimensional y calcula automáticamente el volumen.

RESECCIÓN LAPAROSCÓPICA

Existe una experiencia limitada en la resección de metástasis hepáticas por vía laparoscópica. Los procedimientos empleados en cirugía abierta son factibles por vía laparoscópica, desde resecciones no anatómicas hasta segmentectomías formales o lobectomías derecha o izquierda (26), pero son extraordinariamente demandantes desde el punto de vista técnico. No obstante, algunas localizaciones son más asequibles que otras, como por ejemplo, los segmentos periféricos del 2 al 6 (27).

Una limitación del abordaje estrictamente laparoscópico es la imposibilidad de palpar el hígado, con lo que

alguna metástasis puede ser pasada por alto (27). Este inconveniente se obvia con la técnica de laparoscopia asistida manualmente, en la que además de utilizarse instrumental laparoscópico, el cirujano puede introducir una mano por una puerta diseñada al efecto, que permite palpar y ayudar en la resección. Existe también el llamado procedimiento híbrido, que se inicia vía laparoscópica o asistida manualmente, pero la resección se culmina mediante minilaparotomía. De los todavía escasos trabajos realizados parece deducirse que la morbi-mortalidad postoperatoria y la frecuencia de bordes negativos no difieren significativamente de la resección por vía abierta (26). No obstante, la seguridad oncológica de estos procedimientos aún ofrece algunas dudas basadas precisamente en que, dada la limitada información existente, no está aún claramente demostrada la posibilidad de lograr bordes libres de tumor y de que pequeñas metástasis no pasen desapercibidas (27). El seguimiento de estos pacientes –y el número– es aún corto, pero parece que las tasas de supervivencia a largo plazo no son tampoco diferentes, con unas cifras de 80-85% de supervivencia global y 51% de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (26).

En conclusión, la extirpación laparoscópica de metástasis hepáticas es a día de hoy factible, aceptada en términos de seguridad y adecuados resultados oncológicos, aunque es necesaria mayor experiencia acumulada antes de emitir juicios definitivos. El carácter extraordinariamente demandante de este tipo de cirugía hace, no obstante, necesario limitar su uso a grupos expertos.

Aún más limitada es la extirpación de metástasis hepáticas por vía laparoscópica asistida por robot. Los datos disponibles muestran que es una técnica segura en términos de morbi-mortalidad postoperatoria y con adecuados resultados a largo plazo desde el punto de vista oncológico (28). La limitación es aún mayor que con las técnicas laparoscópicas, puesto que requiere una formación incluso más compleja por parte del equipo quirúrgico y dado que es una tecnología costosa, su disponibilidad es muy escasa.

ESTRATEGIAS ENCAMINADAS A AUMENTAR LA RESECABILIDAD

Algunos pacientes, bien por un volumen metastásico elevado, afectación bilateral extensa o compromiso vascular, no pueden someterse a resección hepática de entrada. Existen varias estrategias cuyo objetivo es intentar transformar esas metástasis en resecables.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Los pacientes con metástasis irresecables por razones técnicas pero que cumplen los demás criterios, pueden ser tratados con QTNA con el fin de intentar transformarlos en resecables, previa re-estadificación con RMN o TAC (Fig. 1). La QTNA permite el rescate de pacientes de modo que puede realizarse una extirpación radi-

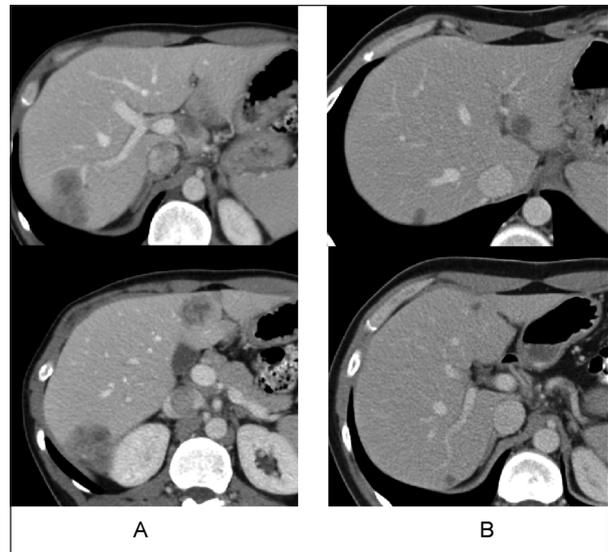


Fig. 1. A. Metástasis bilaterales consideradas irresecables por el escaso futuro remanente hepático que quedaría. B. Después de 8 ciclos de quimioterapia, las metástasis han disminuido notablemente, de manera que puede acometerse la extirpación.

cal. En los trabajos iniciales se lograba una tasa de resecabilidad de 23%, con una supervivencia a largo plazo inferior a la de los pacientes con metástasis inicialmente resecables (29). La asociación de 5-FU, irinotecán y oxaliplatino (Folfinirox) incrementó la tasa de respuesta hasta 70,6% permitiendo un 26,5% de resecciones R0 en pacientes con metástasis previamente irresecables (30). Los resultados parecen mejorar con la adición de agentes biológicos como cetuximab, logrando una tasa de respuesta de 70% y una tasa de resecabilidad de 60%, en pacientes con k-ras nativo (31).

Su influencia sobre la morbi-mortalidad postoperatoria es controvertida. Algunos trabajos sostienen que en general no incrementa la mortalidad operatoria (32,33), aunque sí la morbilidad (33) mientras que otros sí observan incremento de la mortalidad, especialmente cuando se asocia irinotecán (34,35). En general, la prolongación de la QTNA se asocia con aumento de la morbilidad (33), sin aumentar las tasas de respuesta por encima de 9 ciclos (36).

En algunos casos, especialmente en las metástasis múltiples, o localización adicional extrahepática, la QTNA también puede administrarse sin que haya una clara irresecabilidad técnica, con el fin de estabilizar o reducir las metástasis –con lo cual puede reducirse el volumen hepático a extirpar–, controlar las micrometástasis y probar la eficacia de los agentes quimioterápicos (37). Existen datos que sugieren que el pronóstico a largo plazo mejora (38), incluso en metástasis únicas de gran tamaño (mayores de 5 cm de diámetro) (39). Aún en caso de resecabilidad, se ha recomendado la administración preoperatoria de quimioterapia (FOLFOX) dada la constatación de una supervivencia libre de enfermedad significativamente mayor que en pacientes con cirugía sola, sin QTNA (40). Se aconseja no obstante

detener la QTNA antes de que las metástasis se hagan radiológicamente indetectables, por la dificultad que supondría su identificación en la cirugía. Dado que en este estudio el brazo control consistía en cirugía exclusivamente y no cirugía seguida de quimioterapia adyuvante, esta opción de resección de entrada seguida de quimioterapia adyuvante (con FOLFOX o con sólo fluoropirimidinas) se puede valorar en algunos pacientes con enfermedad hepática mínima y claramente reseccable o con algún tipo de contraindicación absoluta o relativa de recibir FOLFOX neoadyuvante. Otros autores, por el contrario, desaconsejan la QTNA en caso de enfermedad reseccable (3).

A efectos prácticos, la indicación de QTNA en metástasis reseccables debe ser individualizada y consensuada entre cirujanos y oncólogos.

Una cuestión importante en el manejo multidisciplinario de las metástasis hepáticas es la necesidad de extirpación quirúrgica incluso en caso de respuesta completa. La respuesta completa patológica se produce en porcentajes variables según las series, que oscilan entre 4 y 80% (37,41,42). Sin embargo no existe una buena correlación entre la respuesta completa radiológica y la patológica, por lo que es muy difícil predecir la respuesta patológica (4,42). En pacientes con metástasis no localizables radiológicamente tras QTNA y no extirpadas, la tasa de recidiva clínica en el lugar de la metástasis original fue de 33% (43). En consecuencia, es obligado a día de hoy realizar la extirpación de la zona de asiento de la metástasis original (4). La respuesta completa a QTNA confiere un claro beneficio en términos de supervivencia global y libre de enfermedad, incluso aunque sólo exista respuesta en una sola de las metástasis (42).

La progresión durante el tratamiento se asocia a peor pronóstico después de la cirugía en algunos trabajos (44), aunque en otros, por el contrario, no se observan diferencias tras la resección (45). Por tanto, la resección es controvertida, aunque las metástasis continúen siendo técnicamente reseccables.

EMBOLIZACIÓN PORTAL Y RESECCIÓN EN DOS TIEMPOS

Una condición indispensable para la resección de metástasis múltiples, habitualmente bilaterales, es que el volumen de hígado al finalizar la resección sea de al menos 30%, siempre que esté sano y del 40% si es patológico (4,46). En caso contrario, la embolización portal (EP) del lóbulo con mayor volumen tumoral permite la resección en dos tiempos, comenzando por el de menor afectación. La EP puede realizarse por vía percutánea transhepática o transileocólica y parece que la primera modalidad es más efectiva en la inducción de hipertrofia contralateral (47). La EP induce cierto grado de destrucción tumoral, pero sobre todo, induce la hipertrofia del lóbulo contralateral. Es importante asegurarse de la extirpación de todos los nódulos tumorales del lóbulo no embolizado, pues en caso contrario también se estimularía su crecimiento (48). El momento de hipertrofia prácticamente máxima y por tanto adecuado para la

resección se ha considerado a partir de un mes tras la EP, aunque trabajos recientes sostienen que tras ese intervalo sólo se hipertrofiaría un 25% del potencial total, y que el crecimiento continúa hasta los 12 meses (49), por lo que si puede esperarse más de un mes –y se podría si existe respuesta a la QTNA–, la hipertrofia sería mayor.

También puede realizarse una ligadura quirúrgica de una rama portal (50). Aunque se ha sostenido que la capacidad de hipertrofia contralateral era menor que con la EP, estudios recientes refieren una eficacia similar (51). Esta ligadura se realiza en el primer tiempo de la resección.

Si se logra una adecuada hipertrofia del lóbulo previamente dejado libre de metástasis en el primer tiempo, puede acometerse la hepatectomía del lóbulo atrofiado (46).

También es posible realizar hepatectomía en dos tiempos sin embolización ni ligadura portal, extirpando en primer lugar las metástasis del lóbulo menos afectado. Después de un intervalo durante el que se regenera el lóbulo que constituirá el futuro remanente hepático, habitualmente con tratamiento quimioterápico para evitar la progresión, se acomete la resección del lóbulo más afectado (4,23).

ASOCIACIÓN A MÉTODOS DE DESTRUCCIÓN LOCAL

Un nódulo tumoral hepático puede destruirse localmente (ablación) mediante energía de microondas o radiofrecuencia que genere calor, o bien dispositivos de criocirugía. La radiofrecuencia es el método de destrucción local más empleado por su seguridad, coste razonable y facilidad de uso. Está limitada por el tamaño de la lesión que no debería ser superior a 4-5 cm (52). Puede realizarse de forma percutánea, dirigida por ecografía, en la sala de radiología, o bien quirúrgica.

En principio se considera terapia paliativa, por lo que no sustituye a la resección quirúrgica si ésta es técnicamente factible, ya que sus resultados en términos de supervivencia a largo plazo son inferiores a los de la resección (24,52,53) y se asocia a una recidiva intrahepática mayor (52,54). Sin embargo, recientemente se han obtenido supervivencias a 3 años (55) y 5 años (56) comparables en metástasis reseccables.

Sus principales indicaciones aceptadas son como adyuvante a la cirugía y como terapia paliativa en metástasis irreseccables.

Cuando es posible la resección de la mayoría de las metástasis pero alguna es irreseccable, o si su resección implicara un futuro remanente hepático insuficiente (3), la combinación con radiofrecuencia permite unos resultados aceptables en términos de supervivencia global, aunque inferiores a la resección de todas las metástasis; si es preciso tratar más de dos, no se observa beneficio con respecto a la RF de todas ellas (24).

Los datos disponibles sugieren que en caso de metástasis irreseccables la radiofrecuencia proporciona un incremento de supervivencia superior al proporcionado por quimioterapia paliativa (52). También se ha obser-

vado que, en comparación con quimioterapia sola, la combinación de radiofrecuencia y quimioterapia paliativa prolonga la supervivencia (52). No obstante si se combina con quimioterapia de segunda línea cuando la metástasis progresa, la supervivencia global es inferior a la lograda por la radiofrecuencia sola, si se ha realizado inicialmente, al diagnóstico (52).

La radiofrecuencia también podría ser una opción en pacientes en quienes sus condiciones generales aconsejen la cirugía, aún en caso de metástasis reseca- bles.

METÁSTASIS SINCRÓNICAS

Un 14,5% de los pacientes con cáncer de colon se presentan con metástasis hepáticas sincrónicas (1). En 76,8% de los casos se limitan al hígado y en 23,2% presentan además otras metástasis a distancia (1). La presencia de metástasis hepáticas sincrónicas constituye un problema adicional, porque debe decidirse entre varias opciones: resección simultánea del tumor primario y de las metástasis, resección del primario con posterior resección hepática o, menos frecuentemente, resección hepática y posterior extirpación del primario.

La práctica más extendida es la resección simultánea del tumor primario y de las metástasis, que se realiza con aceptables resultados en términos de morbilidad y mortalidad (3,14,57,58), aunque puede estar incrementada en caso de resección de tres o más segmentos (58). En caso de metástasis bilaterales que requieran hepatec- tomía en dos tiempos, la resección del primario puede combinarse con resección de las metástasis de un lóbulo –en ocasiones además se realiza ligadura de la rama portal del lóbulo más afecto– y diferir el tratamiento del otro lóbulo (50). La comparación entre resección simul- tánea o secuencial, con resección hepática diferida 2-4 meses ha sido realizada recientemente, observándose una mortalidad operatoria similar, con menor morbili- dad para la cirugía simultánea, pero con una significati- va menor supervivencia a largo plazo global y libre de progresión (59). El abordaje secuencial evita dos proce- dimientos mayores en un solo acto quirúrgico, que pue- de ser muy agresivo en pacientes ancianos con co-mor- bilidad significativa. Además permite la administración de QTNA y en algunos casos, la rápida progresión selecciona pacientes que no se van a beneficiar de resección hepática (59).

Se ha descrito también, con buenos resultados, un abordaje secuencial inverso: en tumores colorrectales no obstructivos puede realizarse primeramente QTNA dirigida a las metástasis, resección hepática después de varios ciclos y extirpación del primario entre 3 y 8 semanas después (60). Probablemente, desde un punto de vista práctico, lo recomendable es extirpar en un mismo tiempo el primario y las metástasis únicas y pequeñas, y dejar para un segundo tiempo aquéllas que precisen resecciones mayores, con la posibilidad de administrar QTNA entre ambos procedimientos (37).

METÁSTASIS RECIDIVADAS

De todos los pacientes tratados mediante metastasec- tomía, un 24,5% presentarán una recidiva exclusiva- mente intrahepática (54). Es posible realizar segundas, terceras y ulteriores metastasec- tomías, siempre que continúen dándose las condiciones de reseca- bilidad con intención curativa de todas las lesiones, futuro remanen- te hepático suficiente y ausencia de enfermedad extra- hepática. De todos los pacientes con recidiva metastási- ca, un 20,8% son sometidos a nueva resección (54). Los resultados a largo plazo en términos de supervivencia global son comparables a los de la primera metastasec- tomía (54,61). No obstante, hay que tener en cuenta que la cirugía resulta más dificultosa por la existencia de adherencias y alteración en la conformación y posición del hígado operado, lo cual podría aumentar la morbili- dad operatoria.

Algunos factores predictivos de recidiva metastási- ca son los márgenes de resección afectados (R1) o el trata- miento con radiofrecuencia (54). El índice de riesgo clí- nico de Fong (13) se correlacionó inicialmente con la supervivencia tras la resección, pero se ha demostrado que también se correlaciona con el riesgo de recidiva intrahepática (54).

OTRAS OPCIONES TERAPÉUTICAS

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Puesto que se esperan beneficios en supervivencia a largo plazo (3,4,37,62), los pacientes a quienes se ha extirpado una metástasis deben considerarse para trata- miento quimioterápico postoperatorio, si su situación funcional supone un riesgo aceptable. En los pacientes que hayan recibido QTNA, ya se habrá podido compro- bar si existe respuesta a un régimen determinado y pue- de proseguirse con el mismo, o cambiar si, por el con- trario no hubiera habido respuesta (37).

En casos de resecciones R1, la quimioterapia adyu- vante es capaz de aproximar la supervivencia a los pacientes con resección R0, como ya se mencionó ante- riormente (22).

QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL

La quimioterapia intraarterial hepática puede em- plearse en dos situaciones: como prevención de la reci- diva metastásica hepática y en metástasis irresecables. Habitualmente se utiliza en combinación con quimio- terapia sistémica. Con intención preventiva –adyuvante– existen algunos pequeños estudios que, en su conjunto, muestran un aumento en la supervivencia libre de enfer- medad, pero sin influencia sobre la supervivencia global (37).

En caso de tumores irresecables, se han conseguido algunas tasas de respuesta, incluso con transformación en tumores reseca- bles, aunque el papel de esta técnica no está aún bien definido (37).

RESULTADOS DE LA CIRUGÍA

En la figura 2 se muestran los resultados del tratamiento quirúrgico de las principales series publicadas desde 1999 (2,14). Puede observarse cómo la mayoría de ellas presentan una supervivencia global a 5 años de entre 30 y 46%, aunque algunas igualan o superan 50%.

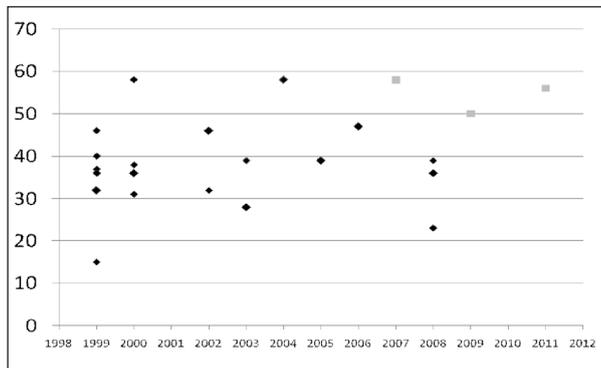


Fig. 2. Representación gráfica de la supervivencia global a 5 años de las principales series (rombos negros) (referencias 2 y 14) y del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (cuadros grises).

En la figura 3 se muestran resultados de supervivencia global a 5 años comparando resecciones R0, resecciones no R0 y series sin resección (2). Como puede verse, la supervivencia es mayor en las resecciones R0 y mayor en las no R0 que en casos no extirpados. Esta misma observación puede hacerse en el análisis limitado a las series prospectivas.

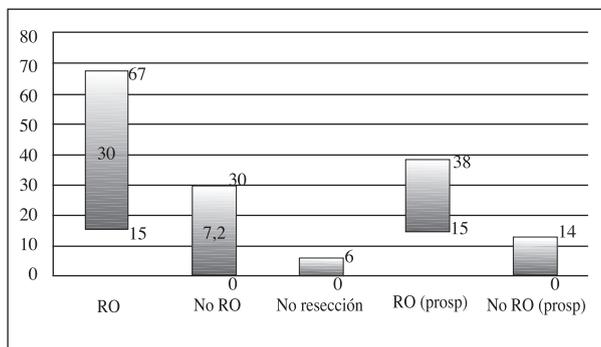


Fig. 3. Representación gráfica de la supervivencia global a 5 años de las principales series (referencia 2), agrupadas en resección R0, resección no R0, no resección, y sólo series prospectivas R0 y no R0. Los valores dentro del rectángulo representan la media de las series y los situados arriba y abajo, las series con mejores y peores resultados, respectivamente.

La mayoría de las series dan cifras de supervivencia global y libre de enfermedad a 5 años, pero después es aún posible la recidiva. Un trabajo reporta cifras a 5 y 10 años de 23,1 y 15,7% respectivamente (63).

Los resultados del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla pueden reflejar los de un centro español con una unidad especializada en cirugía hepática (Fig. 2). En la última actualización de resultados de 2011 sobre una serie de 132 pacientes con extirpación de una o más metástasis, se observa una supervivencia global a 5 años de 56%, con una mortalidad operatoria de 2,7%. Cuarenta y cinco pacientes (34,1%) recibieron QTNA basada en oxaliplatino. Cuando se compararon con los pacientes que no la recibieron, se apreció una supervivencia significativamente superior en estos últimos, aunque hay que tener en cuenta que se extirparon un número menor de nódulos. También se apreció que los pacientes con respuesta parcial o completa tenían una supervivencia significativamente mayor que la de los pacientes sin ningún tipo de respuesta.

¿Han cambiado las nuevas estrategias los resultados globales del tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas? Cabría pensar que el posibilitar el rescate quirúrgico de enfermos con metástasis anteriormente irresecables podría empeorar la supervivencia a largo plazo. Sin embargo, el resultado de las series que incluyen las nuevas estrategias no ha empeorado, por lo que puede concluirse que permiten rescatar más pacientes sin comprometer el futuro oncológico (3).

En conclusión, con el estado actual de conocimientos puede afirmarse que:

- La extirpación quirúrgica es el pilar básico del tratamiento de las metástasis de origen colorrectal.
- La quimioterapia adyuvante es recomendable en la mayoría de los casos.
- La quimioterapia neoadyuvante es necesaria en casos de metástasis irresecables y en las de reseabilidad límite. Probablemente es beneficiosa incluso en las reseables.
- En casos en los que el futuro remanente hepático se estime insuficiente puede realizarse resección en dos tiempos con o sin embolización o ligadura portal.
- La radiofrecuencia puede combinarse con la resección en algunos casos de resección dificultosa o con intención de preservar parénquima hepático.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Manuel Gómez Fleitas y Luis Antonio Herrera Noreña, por su colaboración en el presente trabajo.

CORRESPONDENCIA:

Juan Carlos Rodríguez Sanjuán
 Unidad de Cirugía Hepato-bilio-pancreática
 Servicio de Cirugía General
 Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
 Avda. Valdecilla, 25
 39008 Santander
 e-mail: cgdrsj@humv.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006;244:254-9.
2. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006;94:982-99.
3. Ito K, Govindarajan A, Ito H, Fong Y. Surgical treatment of hepatic colorectal metastasis. Evolving role in the setting of improving systemic therapies and ablative treatments in the 21st century. *Cancer J* 2010;16:103-10.
4. Adam R, Hoti E, Bredt LC. Estrategias oncoquirúrgicas en el cáncer hepático metastásico. *Cir Esp* 2011;89:10-9.
5. Ward J, Robinso PJ, Guthrie JA, et al. Liver metastases in candidates for hepatic resection: comparison of helical CT and Gadolinium- and SPIO-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2005;237:170-80.
6. Bhattacharjya S, Bhattacharjya T, Baber S, et al. Prospective study of contrast-enhanced computed tomography, computed tomography during arteriography, and magnetic resonance imaging for staging colorectal liver metastases for liver resection. *Br J Surg* 2004;91:1361-9.
7. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR Imaging, and PET for Diagnosis — Meta-analysis. *Radiology* 2005;237:123-31.
8. Patel S, McCall M, Ohinmaa A, et al. Positron emission tomography/computed tomographic scans compared to computed tomographic scans for detecting colorectal liver metastases. A systematic review. *Ann Surg* 2011;253:666-71.
9. Spatz J, Holl G, Sciuc J, et al. Neoadjuvant chemotherapy affects staging of colorectal liver metastasis—a comparison of PET, CT and intraoperative ultrasound. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:165-71.
10. Fernández FG, Drebin JA, Linehan DC, et al. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 Fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004;240:438-50.
11. Ramos E, Martínez L, Gámez C, et al. Utilidad de la PET-TC en la estadificación previa a la cirugía por metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. *Cir Esp* 2008;84:71-7.
12. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: Expert Consensus Statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1261-8.
13. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-21.
14. Mahmoud N, Bullard Dunn K. Metastectomy for Stage IV colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1080-92.
15. Elias D, Liberale G, Vernerey D, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 2005;12:900-9.
16. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, et al. Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases when is there a place for surgery? *Ann Surg* 2011;253:349-59.
17. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, et al. Hepatic lymph node dissection provides a survival benefit for patients with nodal disease of colorectal carcinoma liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2009;56:186-90.
18. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol* 2008;26:3672-80.
19. Agrawal S, Belghiti J. oncologic resection for malignant tumors of the liver. *Ann Surg* 2011;253:656-65.
20. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241:715-22.
21. Figueras J, Burdío F, Ramos E, et al. Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidence from 663 liver resections. *Ann Oncol* 2007;18:1190-5.
22. De Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, et al. R1 Resection by Necessity for Colorectal Liver Metastases. Is It Still a Contraindication to Surgery? *Ann Surg* 2008;248:626-37.
23. Gold JS, Are C, Kornprat P, et al. increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome. Trends in treatment over time in 440 patients. *Ann Surg* 2008;247:109-17.
24. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-27.
25. Azoulay D, Andreani P, Maggi U, et al. Combined liver resection and reconstruction of the supra-renal vena cava: the Paul Brousse experience. *Ann Surg* 2006;244:80-8.
26. Nguyen KT, Gamblin C, Geller DA. World review of laparoscopic liver resection — 2,804 Patients. *Ann Surg* 2009; 250: 831-41.
27. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, et al. The International Position on Laparoscopic Liver Surgery. The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg* 2009;250:825-30.
28. Lai EC, Tang CN, Yang GP, et al. Multimodality laparoscopic liver resection for hepatic malignancy -From conventional total laparoscopic approach to robot-assisted laparoscopic approach. *Int J Surg* 2011;9:324-8.
29. Adam R, Delvar V, Pascal V, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy. A model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644-58.
30. Ychou M, Viret F, Kramar A, et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62:195-201.
31. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomized phase 2 trial. *The Lancet Oncol* 2010;11:38-47.
32. Hewes JC, Dighe S, Morris RW, et al. Preoperative Chemotherapy and the Outcome of Liver Resection for Colorectal Metastases. *World J Surg* 2007; 31: 353-64.
33. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006;243:1-7.
34. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases *Br J Surg* 2007;94:274-8.
35. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008;24:2065-72.
36. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2870-6.
37. Kemeny N. The management of resectable and unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Curr Opin Oncol* 2010;22:364-73.
38. Tanaka K, Adam R, Shimada H, et al. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg* 2003;90:963-9.
39. Adam R, Bhangui P, Postom G, et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann Surg* 2010;252:774-87.
40. Benoist S, Nordlinger B. The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2385-90.
41. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol* 2008;26:1635-41.
42. Tanaka K, Takakura H, Takeda K, et al. Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treat-

- ting colorectal cancer metastases. *Ann Surg* 2009;250:935-42.
43. Goëré D, Gaujoux S, Deschamp F, et al. Patients operated on for initially unresectable colorectal liver metastases with missing metastases have a favorable long-term outcome. *Ann Surg* 2011;254:114-8.
 44. Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy. A contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004;240:1052-64.
 45. Neumann UP, Thelen A, Röcken C, et al. Non-response to preoperative chemotherapy does not preclude long-term survival after liver resection in patients with colorectal liver metastases. *Surgery* 2009;146:52-9.
 46. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg* 2008;248:994-1005.
 47. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, et al. preoperative portal vein embolization for major liver resection. a meta-analysis. *Ann Surg* 2008;247:49-57.
 48. Kokudo N, Tada K, Seki M, et al. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology* 2001;34:267-72.
 49. Corrêa D, Schwartz L, Jarnagin WR, et al. Kinetics of liver volume changes in the first year after portal vein embolization. *Arch Surg* 2010;145:351-4.
 50. Karoui M, Viganò L, Goyer P, et al. Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2010;97:1354-62.
 51. Capussotti L, Muratore A, Baracchi F, et al. Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remnant volume in the surgical treatment of colorectal metastases. *Arch Surg* 2008;143:978-82.
 52. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, et al. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2009;45:1748-56.
 53. Aloia T, Vauthey JN, Loyer EM, et al. Solitary colorectal liver metastasis resection determines outcome. *Arch Surg* 2006;141:460-7.
 54. De Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis. An international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg* 2009;250:440-8.
 55. Otto G, Düber C, Hoppe-Lotichius M, et al. Radiofrequency ablation as first-line treatment in patients with early colorectal liver metastases amenable to surgery. *Ann Surg* 2010;251:796-803.
 56. Berber E, Tsinberg M, Tellioglu G, et al. Resection versus laparoscopic radiofrequency thermal ablation of solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1967-72.
 57. De Santibañes E, Fernandez D, Vaccaro C, et al. Short-term and long-term outcomes after simultaneous resection of colorectal malignancies and synchronous liver metastases. *World J Surg* 2010;34:2133-40.
 58. Adam R. Colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2007;94:129-31.
 59. De Haas RJ, Adam R, Wicherts DA, et al. Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. *Br J Surg* 2010;97:1279-89.
 60. Mentha G, Majno PE, Andres A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006;93:872-8.
 61. Antoniou A, Lovegrove RE, Tilney HS, et al. Meta-analysis of clinical outcome after first and second liver resection for colorectal metastases. *Surgery* 2007;141:9-18.
 62. Parks R, Gonen M, Kemeny N, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg* 2007;204:753-61.
 63. Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, et al. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2458-64.

Quimioterapia para el cáncer colorrectal metastásico

C. GUILLÉN PONCE¹, M. J. MOLINA GARRIDO², R. FERREIRO MONTEAGUDO¹, A. CARRATO¹

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ²Sección de Oncología Médica. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca

RESUMEN

El cáncer colorrectal metastásico es una enfermedad frecuente. Las opciones terapéuticas varían según la forma de presentación de la enfermedad: a) pacientes con metástasis hepáticas (o pulmonares) que se puedan resear; b) pacientes con metástasis potencialmente reseables tras un tratamiento con quimioterapia "de conversión"; y c) pacientes con enfermedad metastásica diseminada irreseable. La creación de Comités de Tumores Multidisciplinares, las mejoras en las técnicas quirúrgicas y los avances en el tratamiento con quimioterapia y nuevos fármacos dirigidos frente a dianas biológicas (terapias anti-EGFR y antiangiogénicos), han aumentado significativamente la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

El objetivo de este trabajo es revisar de manera pormenorizada los avances más significativos que se han producido en el tratamiento sistémico del cáncer colorrectal metastásico, con la intención de ofrecer pautas de actuación orientativas según la evidencia disponible en la actualidad.

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorrectal. Metástasis. Quimioterapia. Antiangiogénicos. Anti-EGFR.

ABSTRACT

Metastatic colorectal cancer is a common disease. Treatment options vary according to the presentation of the disease: a) patients with liver (or lung) metastases that can be resected; b) patients with potentially resectable metastases after treatment with "conversion" chemotherapy; and c) patients with an unresectable disseminated metastatic disease. The creation of Multidisciplinary Tumor Committees, improvements in surgical techniques, advances in chemotherapy treatment and new drugs directed against biological targets (anti-EGFR and anti-angiogenesis therapies) have together significantly increased the survival rate of patients with metastatic colorectal cancer.

The aim of this paper is to review in detail the most significant advances that have occurred in the systemic treatment of metastatic colorectal cancer in order to offer advisory guidelines for action in accordance with the evidence currently available.

KEY WORDS: Colorectal cancer. Metastatic disease. Chemotherapy. Anti-angiogenic therapy. Anti-EGFR therapy.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con cáncer de colon estadio IV constituyen un grupo heterogéneo según la extensión de la enfermedad, las diferentes localizaciones metastásicas y las posibilidades de resección de las metástasis. Los objetivos del tratamiento de quimioterapia difieren según el escenario clínico:

1. *Enfermedad reseable o potencialmente reseable:* los pacientes con cáncer de colon (especialmente

con metástasis limitadas al hígado) pueden curarse de su enfermedad gracias a la cirugía. El objetivo del tratamiento de quimioterapia (denominado "terapia de conversión") en pacientes con metástasis aisladas inicialmente irreseables es la tasa de respuestas (TR).

2. *Enfermedad diseminada irreseable:* para la mayoría de los pacientes el tratamiento será paliativo; los objetivos del tratamiento en este último caso, serán prolongar la supervivencia global (SG) y mantener la calidad de vida lo máximo posible (Fig. 1).

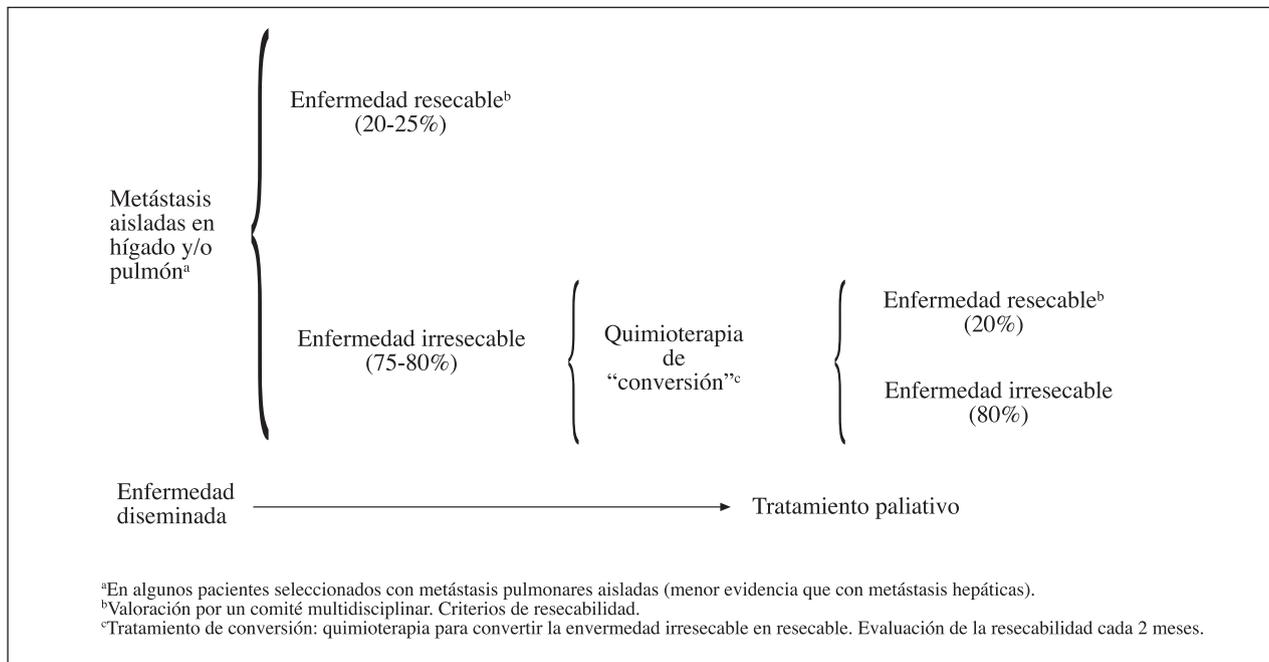


Fig. 1. Algoritmo de presentación clínica del cáncer de colon estadio IV.

ENFERMEDAD RESECABLE O POTENCIALMENTE RESECABLE

El hígado es la localización metastásica más frecuente de los pacientes con cáncer de colon (1). Sólo el 20-25% de las metástasis hepáticas de cáncer de colon son resecables al diagnóstico (2). Del 75-80% de las metástasis hepáticas no resecables al diagnóstico, hasta un 20% se pueden convertir en resecables con un tratamiento de quimioterapia (terapia de "conversión"). En los pacientes que tras un tratamiento de quimioterapia de conversión se logra una cirugía completa (R0) de las metástasis, el pronóstico es similar a los que la cirugía de las metástasis hepáticas se practica de inicio, con tasas de supervivencia a los 5 años que superan el 30-48%, y en algunos casos, curación (3).

Todos los pacientes se deben valorar por un Comité Multidisciplinar, en el que participen distintos especialistas implicados en el tratamiento del cáncer de colon, incluidos cirujanos expertos que analicen la posibilidad de resección de las metástasis hepáticas. El criterio más importante de resecabilidad de metástasis hepáticas se basa en que quede suficiente hígado remanente tras la cirugía (20% si no se va administrar quimioterapia y 30% si se utilizara quimioterapia perioperatoria) (4). Además, no debe existir afectación radiológica de la arteria hepática, de los conductos biliares principales, de la vena porta principal, ni presencia de ganglios linfáticos paraaórticos o celiacos (5). La resonancia magnética (RM) preoperatoria y la ecografía intraoperatoria ofrecen habitualmente una evaluación óptima del número, tamaño y proximidad de las metástasis a las estructuras vasculares y biliares. Para plantear la cirugía de las metástasis hepáticas, no debe existir enfermedad extrahepática irresecable.

Fong y sus colaboradores sugirieron unos criterios pronósticos adversos tras la resección de las metástasis hepáticas en pacientes con cáncer de colon: CEA al mes de la cirugía > 100; intervalo libre de enfermedad < 12 meses; ganglios positivos en el hilio hepático; presencia de > 1 metástasis hepática y; alguna metástasis con tamaño > 5 cm (6). La resección de las metástasis hepáticas debe ser completa (R0) (7), ya que las cirugías parciales o de "debulking" no han demostrado beneficio (7,8). Para lograr una cirugía completa de las metástasis hepáticas se acepta emplear la embolización portal preoperatoria, para incrementar el volumen y la función de la porción del hígado que quedará tras la cirugía (9), y la resección en dos etapas en la enfermedad bilobar (10).

Actualmente, el número de metástasis hepáticas no se considera una limitación para la cirugía. Una serie del MD Anderson mostró una mediana de resección de 8 metástasis en cada intervención (11). El punto de corte es arbitrario, pero la probabilidad de una cirugía curativa en pacientes con más de 10 metástasis hepáticas es pequeña.

La radiofrecuencia es una opción en algunos pacientes que no son candidatos a la cirugía de metástasis hepáticas por comorbilidades, por la localización de las metástasis (por ejemplo, adyacente a la vena hepática principal o a la cava) o cuando se estima que el volumen hepático es inadecuado para la cirugía (12). Varios ensayos han comparado la radiofrecuencia con la cirugía de las metástasis hepáticas; la mayoría mostraron que la radiofrecuencia era inferior respecto a las tasas de SLR y SG a los 5 años (13-15). Por tanto, a la radiofrecuencia sólo se recomienda si consigue R0 o para complementar a la cirugía, nunca para debulking paliativo (16,17) (Fig. 2).

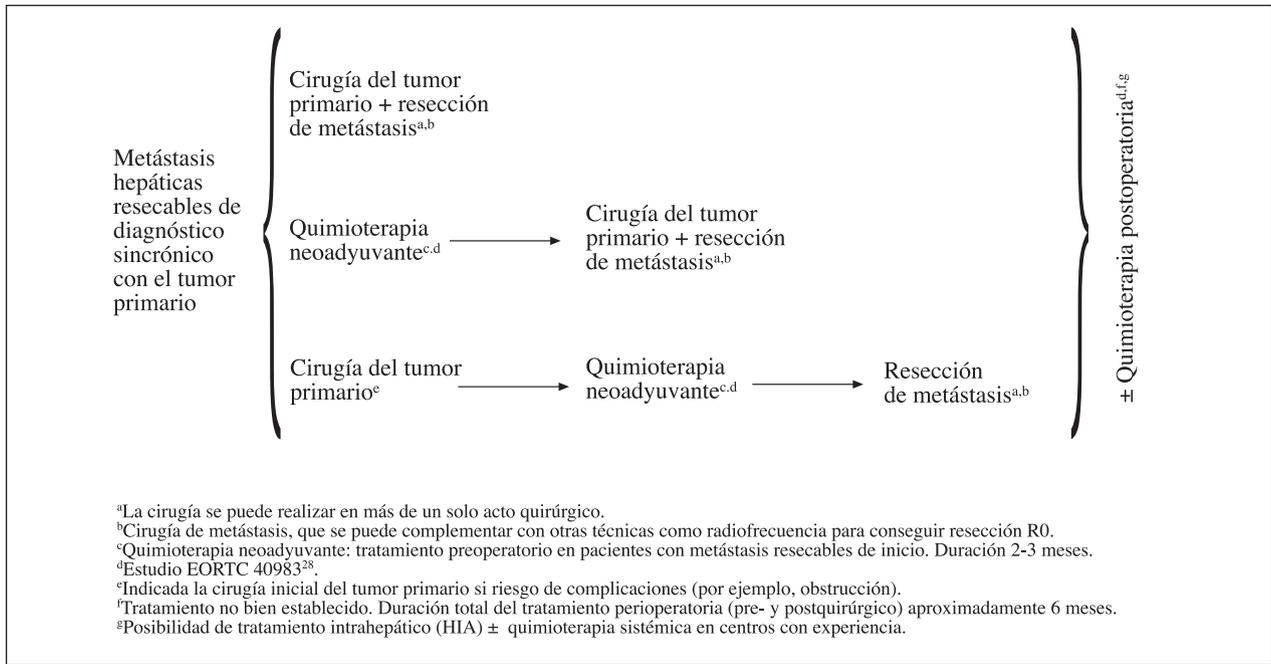


Fig. 2. Algoritmo del tratamiento de las metástasis hepáticas resecables diagnosticadas de manera sincrónica con el tumor primario de colon.

Además de la cirugía de las metástasis hepáticas, el tumor primario también se debe extirpar completamente para su curación. En el 15-20% de los casos, el diagnóstico del tumor primario de colon es sincrónico con el de las metástasis hepáticas. Tsai y cols., en un estudio retrospectivo, sugirieron que los pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas tenían peor pronóstico que los que se diagnosticaban de metástasis hepáticas metacrónicas, apareciendo mayor número de metástasis y de mayor tamaño (18).

En el caso de metástasis sincrónicas resecables de inicio, se pueden considerar las siguientes opciones: resección de las metástasis y colectomía en un mismo tiempo (19-24); quimioterapia neoadyuvante durante 2-3 meses seguida de cirugía en uno o dos tiempos de las metástasis y del tumor primario (25); o cirugía del tumor primario seguida de quimioterapia neoadyuvante y resección posteriormente de las metástasis (16). La cirugía del tumor primario previa al inicio de la quimioterapia neoadyuvante no se suele requerir salvo que el paciente presente síntomas locales severos (por ejemplo, obstrucción intestinal). Entre las ventajas de la quimioterapia neoadyuvante se encuentra la posibilidad de reducir el tamaño de las metástasis y del tumor primario antes de la cirugía, y evaluar qué pacientes tienen un curso más indolente de la enfermedad o mejor respuesta a la quimioterapia, los cuales serán los que más se beneficien de la metastasectomía (16,26).

La tasa de respuestas completas patológicas tras el tratamiento con quimioterapia de inducción es sólo del 4-9% (2,5,27). La mayoría de las respuestas completas radiológicas contiene tumor viable. Así, incluso aunque se consiga una respuesta clínica completa, se debe realizar la resección de las lesiones (Fig. 3).

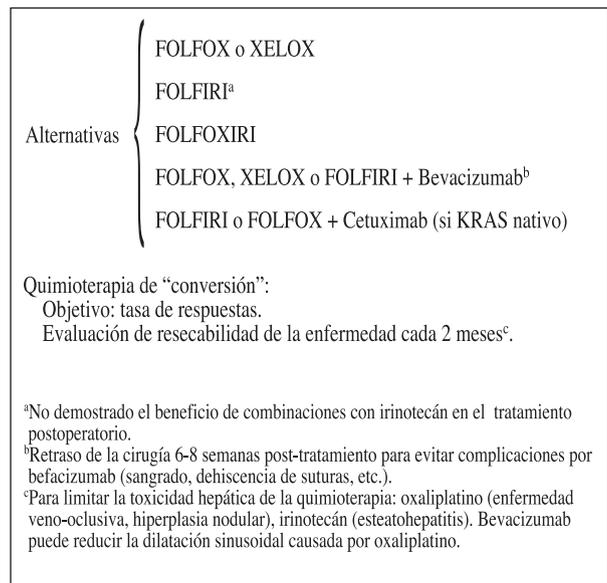


Fig. 3. Algoritmo del tratamiento de quimioterapia pre- y postoperatoria de metástasis resecables de cáncer de colon.

El ensayo EORTC 40983 incluyó 364 pacientes con metástasis hepáticas inicialmente resecables que se asignaron aleatoriamente a cirugía de las metástasis con o sin quimioterapia FOLFOX4, 6 ciclos previamente y 6 ciclos después de la cirugía (28). El 67% de los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante tuvieron respuestas objetivas (4 completas), mientras que 11 progresaron, 8 de los cuales nunca más fueron resecables. Globalmente, el 83% se pudieron resecar

exitosamente, de manera similar a los del grupo de la cirugía sola (84%). La tasa de complicaciones fue significativamente mayor en el grupo de la quimioterapia (25 *versus* 16%), aunque no la tasa de mortalidad (1 *versus* 2 muertes con cirugía sola). Se demostró un beneficio absoluto en la SLP a los 3 años del 8,1% ($p = 0,041$) y 9,2% ($p = 0,025$) para todos los pacientes elegibles y los que se resecaron, respectivamente, con la quimioterapia asociada a la cirugía en comparación con la cirugía sola.

El tratamiento de “conversión” se ha propuesto para designar al uso de quimioterapia de inducción en pacientes con metástasis aisladas pero inicialmente irresecables. Entre el 12-33% de estos pacientes podrían obtener una respuesta objetiva suficiente para conseguir una resección R0 de las metástasis (2,29,30). La mediana de supervivencia a los 5 años en estos casos puede alcanzar el 30-35%, muy superior a la conseguida por el tratamiento con quimioterapia sola (4 a 9% de SG a 5 años).

En un estudio prospectivo de 184 pacientes con metástasis hepáticas inicialmente irresecables que se trataron con cirugía tras la respuesta a la quimioterapia con 5-fluorouracilo (5-FU)/leucovorín (leucovorín) (18%), o con oxaliplatino (62%), irinotecán (6%), o ambos (9%), la SG a 5 y 10 años fue del 33 y el 27%, respectivamente, mientras que la SLE fue del 19 y 15%, respectivamente (2). Los pacientes que sobrevivían libres de enfermedad más de 10 años, tenían unas probabilidades muy altas de curación. Se consideran factores predictivos de curación: el tamaño máximo de las metástasis de 3 cm al diagnóstico, la presencia de ≤ 3 lesiones, y la respuesta completa patológica a la quimioterapia.

Los estudios iniciales publicados con combinaciones de quimioterapia basada en oxaliplatino en pacientes con metástasis hepáticas mostraron tasas de respuesta del 30-50%, y tasas de resección de hasta el 30% (31,32). Resultados similares ofrecen las combinaciones con irinotecán (33,34).

El empleo de un triplete de quimioterapia se podría considerar en pacientes con metástasis potencialmente resecables que tuvieran buen estado general. Las tasas de respuesta superan el 65% y las de resección R0 del 36-40% (34,35).

La adición de cetuximab o bevacizumab a la quimioterapia basada en oxaliplatino o irinotecán puede incrementar el número de pacientes potencialmente resecables y mejorar su pronóstico (36-38).

Un estudio fase II con FOLFOX4 más cetuximab demostró tasas de respuestas del 72%, un 23% de los pacientes con metástasis irresecables se convirtieron en candidatos a cirugía, con tasas de resección R0 del 23% (39). Otro estudio fase II con la combinación de irinotecán más cetuximab mostró resultados similares (40). En el estudio CELIM, fase II aleatorizado, que incluyó 111 pacientes con metástasis hepáticas exclusivas e irresecables, se comparó el tratamiento con FOLFOX6 *versus* FOLFIRI asociados ambos a cetuximab. La tasa de respuestas fue del 68% con FOLFOX y 57% con FOLFIRI, la tasa de resección R0 fue de 38 *versus* 30%, con FOLFOX y FOLFIRI más cetuximab, respectivamente.

En un análisis retrospectivo según el estado del gen KRAS, globalmente, el 70% de los pacientes con KRAS nativo respondieron al tratamiento, con tasas de resección del 60% (38). Algunos autores han sugerido que, dadas las altas tasas de respuestas con quimioterapia asociada a cetuximab, esta podría ser la mejor opción en el tratamiento de conversión de los pacientes con tumores KRAS nativo, y con metástasis hepáticas potencialmente resecables.

Recientemente, se han publicado altas tasas de respuesta en pacientes tratados con cetuximab asociado a un triplete de quimioterapia (irinotecán, 5-FU/LV y oxaliplatino cronomodulado) en pacientes con metástasis hepáticas exclusivas. La tasa de respuestas alcanzó el 79% y la de resección completa fue del 60% (Garufi C, et al. Br J Cancer 2010).

La eficacia de bevacizumab en combinación con oxaliplatino e irinotecán en el tratamiento de la enfermedad metastásica irresecable llevó a su uso en el contexto preoperatorio (37,41). En un estudio fase II no aleatorizado con 56 pacientes, la tasa de respuestas a la quimioterapia neoadyuvante con capecitabina, oxaliplatino y bevacizumab fue del 73%; sin observarse un incremento de las complicaciones intraoperatorias con un retraso de la cirugía de 5 semanas tras finalizar la quimioterapia (42). En el estudio fase II, BOXER, se incluyeron 45 pacientes con metástasis hepáticas irresecables, que fueron tratados con XELOX-bevacizumab, la tasa de respuestas fue del 78%. Respecto al riesgo de complicaciones quirúrgicas por bevacizumab, un análisis retrospectivo de 2 ensayos aleatorizados de 1.132 pacientes que habían recibido quimioterapia con o sin bevacizumab como tratamiento inicial para cáncer colorrectal metastásico sugirió que la incidencia de dehiscencia de suturas era superior en el grupo que se sometía a cirugía mayor si había recibido un régimen con bevacizumab como tratamiento (13 *versus* 3,4% con quimioterapia sola, $p = 0,28$) (43). Sin embargo, cuando la cirugía tras el tratamiento con bevacizumab se retrasa al menos 6 semanas, la incidencia de complicaciones quirúrgicas es baja (1,3 *versus* 0,5% con quimioterapia sola, $p = 0,63$). El periodo de espera tras finalizar el tratamiento con bevacizumab para realizar una cirugía mayor es de 6-8 semanas (16,44).

El régimen óptimo de quimioterapia no está establecido, pero el objetivo será obtener una alta tasa de respuestas. Las guías NCCN sugieren cualquiera de los siguientes regímenes de quimioterapia (16): FOLFOX o XELOX o FOLFIRI con o sin bevacizumab; FOLFIRI o FOLFOX más cetuximab (sólo en K-RAS nativo); FOLFIRI.

Del mismo modo, las guías NCCN recomiendan reevaluar cada 2 meses si la enfermedad irresecable se ha convertido en resecable con el fin de minimizar la toxicidad de la quimioterapia (16). Se dispone de datos que indican que la administración de más de 12 semanas de quimioterapia preoperatoria predispone a más complicaciones y a que se prolongue la estancia hospitalaria tras la metastasectomía (45).

Varios estudios han descrito alteraciones sinusoidales hepáticas (obstrucción sinusoidal) similar a la enfer-

medad veno-oclusiva, en los pacientes que reciben quimioterapia preoperatoria basada en oxaliplatino (46,47). En un estudio, estas alteraciones se encontraron hasta en el 77% de los pacientes tratados con oxaliplatino, y no aparecían en ninguno de los pacientes que se intervenieron directamente sin recibir quimioterapia (48). Además, oxaliplatino provoca en algunos pacientes una hiperplasia nodular regenerativa (49).

Con regímenes basados en irinotecán se ha demostrado la aparición de esteatohepatitis (46,47,50). Esta afectación es un factor predictivo independiente de complicaciones infecciosas perioperatorias (50).

La asociación de bevacizumab a la quimioterapia basada en oxaliplatino incrementa el porcentaje de remisiones patológicas y parece disminuir la incidencia de dilatación hepática sinusoidal severa (51-53). Bevacizumab también se ha mostrado seguro en combinación con irinotecán.

Tras la resección de las metástasis, el tratamiento postquirúrgico no está bien establecido. Las guías NCCN también sugieren utilizar el mismo tratamiento que se utilizó preoperatorio, aunque no se recomiendan más de 6 meses de tratamiento perioperatorio (16). Se dispone de escasa evidencia sobre el tratamiento postquirúrgico con quimioterapia. Un estudio francés, FFD 9002 utilizó 5FU/LV postoperatorio por 6 meses, demostrando incremento significativo de la SLE (6,8% a los 5 años) (54). Según el estudio EORTC 40983, en

el que se administraron 6 ciclos de FOLFOX antes y después de la cirugía en pacientes con cáncer colorrectal con metástasis hepáticas resecables, hubo beneficio en SLE con la quimioterapia en los pacientes que se resecaban (28). Sin embargo, otro estudio multicéntrico con combinaciones que incluían CPT-11 no demostró ningún beneficio en el tratamiento postoperatorio tras la resección completa de metástasis hepáticas (55). No se recomienda el uso de combinaciones con irinotecán en el contexto postoperatorio (categoría 1).

Dado que casi la mitad de los pacientes con metástasis resecadas recaen a nivel hepático (40%), se investiga la posibilidad de utilizar quimioterapia intraarterial hepática (HIA) asociada o no a quimioterapia sistémica, aunque todavía se considera una estrategia experimental (56-58) y sólo se puede considerar en centros con experiencia (categoría 2B) (16).

En algunos pacientes seleccionados que recaen de manera aislada tras la resección de las metástasis, se podría considerar de nuevo la cirugía de las metástasis, aunque no hay estudios aleatorizados que hayan demostrado el beneficio de esta acción. En varias series, la mortalidad perioperatoria es inferior al 5% y las tasas de supervivencia libre de recaída a los 5 años oscilan entre el 20 y 43% (59-61). Los pacientes que más se benefician de esta aproximación son los que tienen un intervalo libre de recaída superior al año (62,63) (Fig. 4).

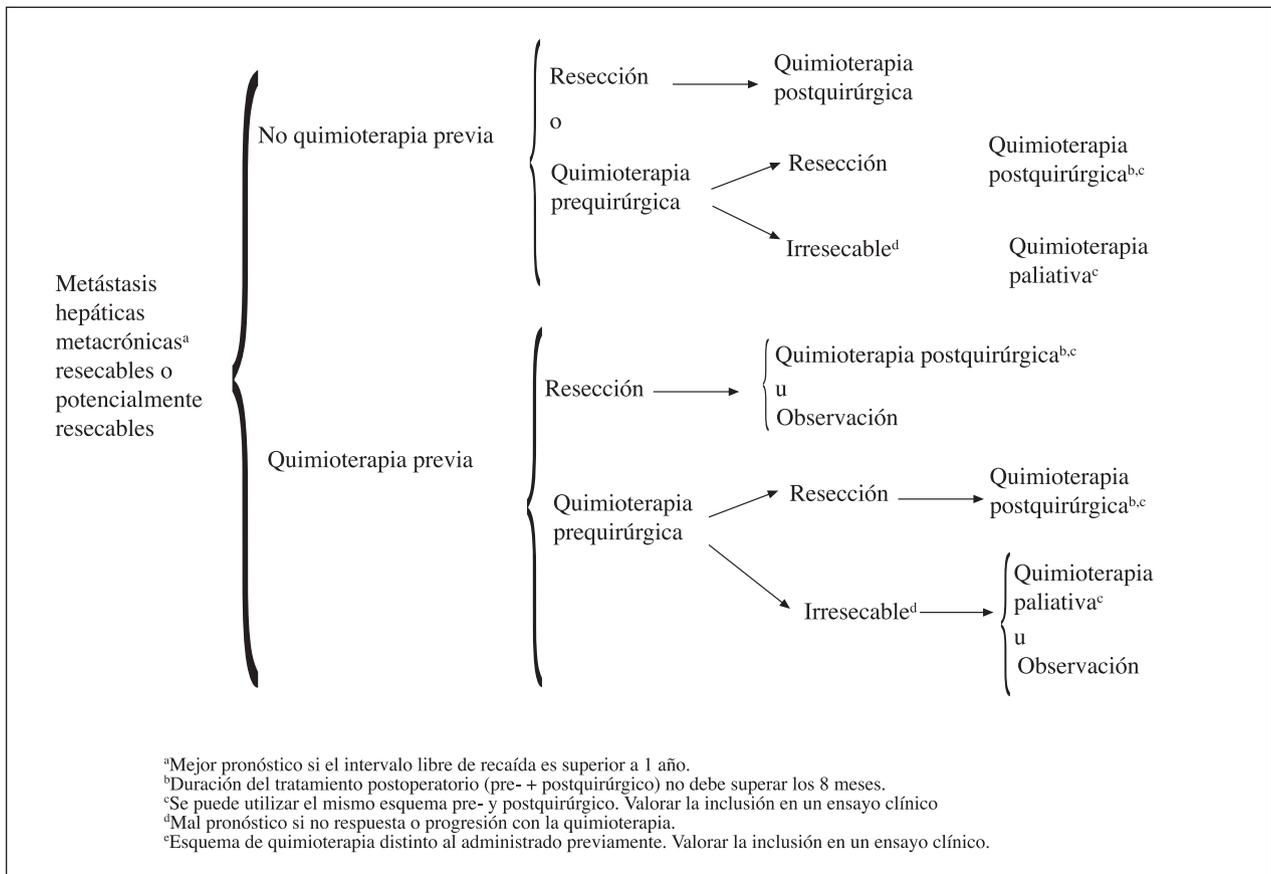


Fig. 4. Algoritmo de tratamiento de las metástasis hepáticas resecables o irresecables de diagnóstico metacrónico.

ENFERMEDAD DISEMINADA IRRESECABLE (FIG. 5)

En el tratamiento del cáncer de colon estadio IV diseminado se emplean varios quimioterápicos en monoterapia o diferentes combinaciones. Los agentes activos son: 5-FU/LV, capecitabina, irinotecán, oxaliplatino, bevacizumab, cetuximab y panitumumab, aunque este último no está todavía aprobado por las autoridades sanitarias de nuestro país. La elección del tratamiento se basa en: a) los objetivos del mismo; b) si el paciente ha recibido quimioterapia previamente o no; c) el tipo de esta; y d) cuándo se administró, además de los perfiles de toxicidad de los distintos fármacos y combinaciones y las características del paciente (por ejemplo, su estado general).

En cuanto a la quimioterapia, la proporción de pacientes que se expone a todas las clases de fármacos activos (fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán) durante el curso de la enfermedad, se correlaciona con la mediana de supervivencia (64). Las posibilidades para recibir estos fármacos activos son la administración secuencial o diferentes combinaciones. En el estudio inglés, FOCUS, los pacientes se asignaron aleatoriamente a los siguientes grupos: el grupo control (estrategia A) de tratamiento secuencial con monoterapia (5-FU/LV seguido por irinotecán en monoterapia a la progresión); estrategia B de 5-FU/LV seguido de una combinación de quimioterapia (5-FU más irinotecán u oxaliplatino) a la progresión; estrategia C de combinación inicial con FOLFOX o FOLFIRI. La mediana de SG fue de 13,9 meses para la estrategia A, 15 meses para la B, y 16,4 meses para la C (65). Sólo la comparación de FOLFIRI inicial *versus* el tratamiento secuencial A fue estadísticamente significativo (mediana de supervivencia de 16,7 *versus* 13,9 meses). Sin embargo,

la mediana de SG en todos los grupos fue inferior a la esperada. Los autores concluyeron que el tratamiento secuencial no comprometía la SG. Sin embargo, sólo el 23% de todos los pacientes recibieron los tres agentes de quimioterapia activos, y la tasa fue desproporcionadamente mayor para los incluidos en la estrategia C que en la A (33 *versus* 16%).

En el estudio holandés CAIRO, se incluyeron 820 pacientes en primera línea de tratamiento de cáncer colorrectal metastásico (66). Los pacientes se aleatorizaron a tratamiento secuencial con capecitabina inicial seguida de irinotecán en monoterapia y luego a capecitabina/oxaliplatino (XELOX), *versus* el tratamiento de combinación con XELIRI seguido de XELOX. La mediana de supervivencia fue similar en ambos grupos (16,3 *versus* 17,4 meses), aunque la SLP fue superior en el grupo de combinación. En el grupo de XELIRI inicial las tasas de diarrea grado 3 fueron muy elevadas, y sólo el 47% de los pacientes recibieron la segunda línea de quimioterapia.

Los pacientes que reciben una combinación en primera línea parecen tener más probabilidades de recibir todos los agentes activos. El tratamiento de combinación inicial es el preferido para pacientes en los que la tasa de respuesta es un objetivo (por ejemplo, pacientes con metástasis irresecables con posibilidades de convertirse en resecables) o en pacientes con buen estado general y candidatos a un tratamiento intensivo.

Un análisis retrospectivo del estudio N9741, sugirió que la obtención de una respuesta completa con el tratamiento inicial también se correlacionaba con la supervivencia (67).

Como primera línea de tratamiento, en pacientes candidatos a un tratamiento intensivo (por ejemplo, pacientes que toleren bien el tratamiento, sin comorbilidades y con buen estado general, y que tengan síntomas por la

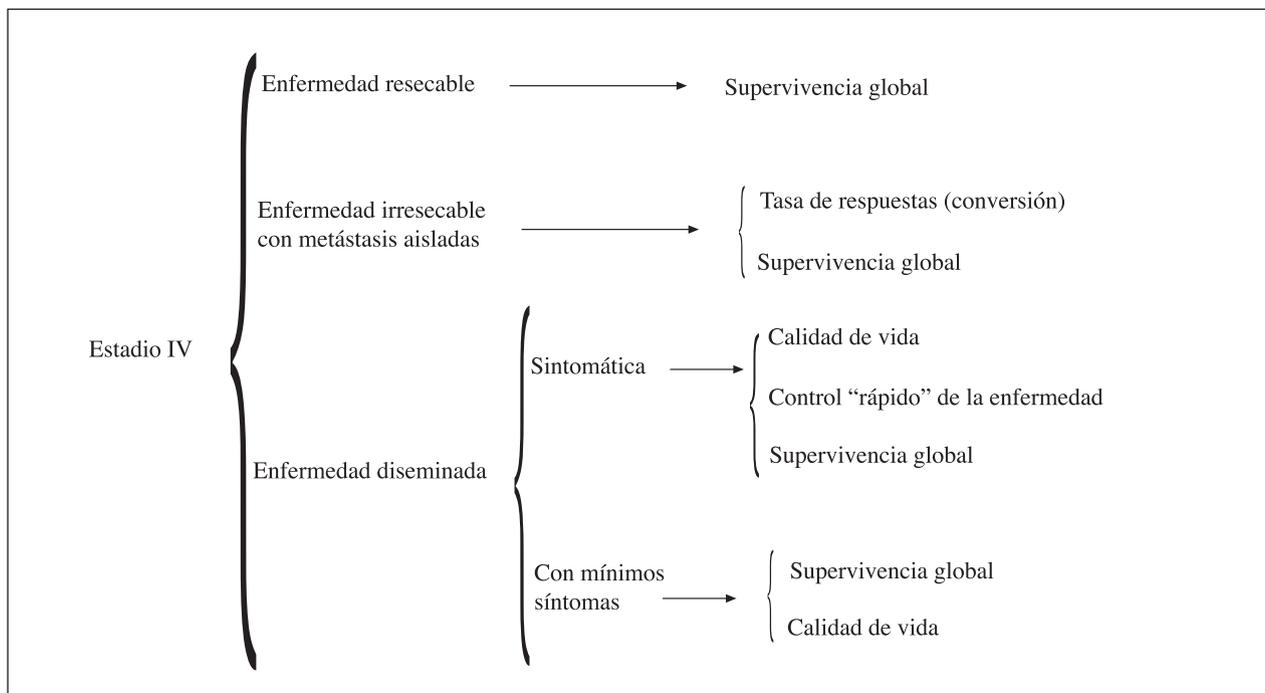


Fig. 5. Objetivos del tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal estadio IV.

enfermedad, a los que una respuesta importante del tumor les pudiera ser potencialmente beneficiosa), las guías NCCN recomiendan elegir entre 5 regímenes de quimioterapia (16): FOLFOX (por ejemplo, FOLFOX6 modificado) (68,69), XELOX (70,71), FOLFIRI, 5-FU/LV en infusión continua (72,73), o FOLFOXIRI (74,75) (este último es categoría 2B) (Fig. 6).

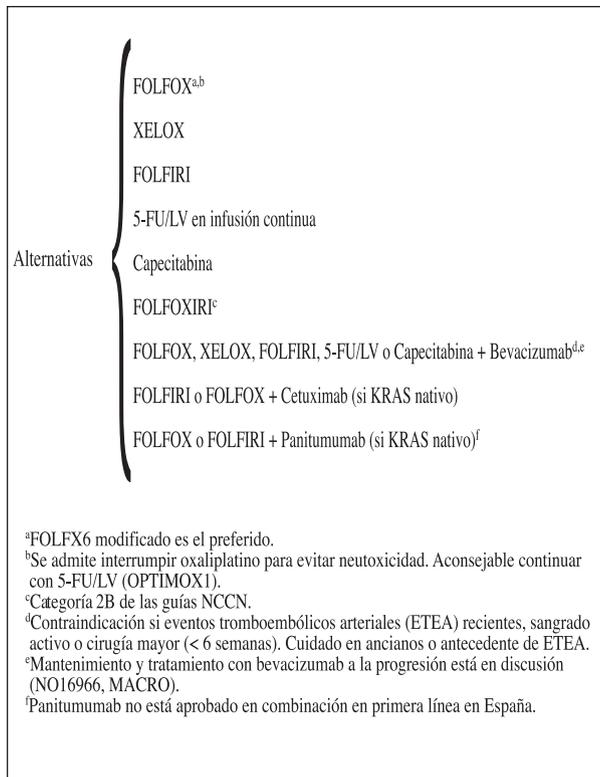


Fig. 6. Algoritmo del tratamiento intensivo en pacientes con cáncer de colon estadio IV.

FOLFOX4 se comparó con IFL y la combinación de irinotecán más oxaliplatino sin 5-FU (IROX) en el estudio N9741; todos los parámetros de eficacia y toxicidad favorecieron a FOLFOX6 frente a IFL (76,77). El régimen FOLFIRI parece ser al menos tan efectivo como FOLFOX; en un estudio de 220 pacientes, fase III, que comparó FOLFOX6 *versus* FOLFIRI, y permitía el cruce entre ambas ramas de tratamiento a la progresión, no hubo diferencias en TR, SLP ni SG (que fue de aproximadamente 21 meses en ambos grupos) (69). Así, FOLFOX y FOLFIRI son opciones aceptables en primera línea, mientras que IFL se considera obsoleto.

Las toxicidades asociadas a irinotecán incluyen tanto formas precoces como tardías de diarrea, deshidratación, y neutropenia severa. Irinotecán se metaboliza por la enzima uridina difosfato-glucuroniltransferasa 1A1 (UGT1A1), que también interviene en la conversión de sustratos, como la bilirrubina, en formas más solubles (78). Las deficiencias en UGT1A1 se pueden deber a

polimorfismos genéticos y ocasionar elevación de bilirrubina no conjugada, y síndromes como el de Gilbert o Crigler-Najjar. De este modo, irinotecán se debería utilizar con precaución o a dosis reducidas en pacientes con alguno de estos síndromes o con hiperbilirrubinemia. Estos polimorfismos pueden originar una disminución de la glucoronización del metabolito activo de irinotecán, y provocar un aumento de sus niveles y mayor riesgo de toxicidad por el mismo. El polimorfismo UGT1A1*28 se ha asociado a menor actividad de esta enzima y mayor riesgo de toxicidad de esta enzima (79). Las guías NCCN no se pronuncian sobre el análisis rutinario de UGT1A1 para predecir la toxicidad por irinotecán (16), aunque podría ser una alternativa.

El uso de oxaliplatino se ha relacionado con neuropatía sensorial periférica. En el estudio OPTIMOX1 se demostró que en pacientes tratados con FOLFOX, periodos de descanso de tratamiento con oxaliplatino, disminuían la incidencia de neurotoxicidad sin influir en la SG (80). Las guías NCCN recomiendan suspender oxaliplatino en regímenes de primera línea a partir de los 3 meses de tratamiento, o antes si hubiera neurotoxicidad limitante, manteniendo el resto de los fármacos del esquema que se esté administrando. Los pacientes con neurotoxicidad no deberían recibir de nuevo oxaliplatino hasta la resolución de la misma. En el estudio fase II OPTIMOX2, los pacientes se aleatorizaron a recibir una inducción con FOLFOX (6 ciclos) seguida de suspensión de toda la quimioterapia hasta progresión tumoral y reintroducción de FOLFOX, frente a una pauta como la de OPTIMOX1 (suspensión de oxaliplatino tras 6 meses de FOLFOX, y continuar con 5-FU/LV hasta reintroducir FOLFOX a la progresión de la enfermedad) (81). Los resultados del estudio OPTIMOX2 mostraron una tendencia a mejor SG en pacientes que recibían el esquema de OPTIMOX1 (26 *versus* 19 meses, $p = 0,0549$).

Mientras que el tratamiento intermitente en los pacientes tratados con combinaciones con oxaliplatino parece justificado por la neurotoxicidad acumulada de este fármaco, con irinotecán no está claro. Un estudio italiano sugirió que la administración intermitente (dos meses sí y dos meses no) de FOLFIRI en primera línea no tenía efectos negativos en su eficacia; sin embargo tampoco se demostró beneficio en reducción de su toxicidad (82).

En estudios fase II se comparó capecitabina en monoterapia *versus* bolus de 5-FU/LV, demostrándose una tasa de respuestas mayor, pero similar tiempo hasta la progresión (TTP) y SG con capecitabina, además de que ésta fue mejor tolerada que los bolus de 5-FU/LV (83,84). En varios ensayos fase III se han comparado XELOX con FOLFOX en primera y segunda línea de cáncer de colon metastásico, ninguno demostró que XELOX tuviera menor eficacia que FOLFOX, por lo que se considera una alternativa a FOLFOX (71,85,86).

Capecitabina e irinotecán tienen un perfil de toxicidad que se solapa parcialmente, especialmente la diarrea. El ensayo BICC-C, fase III, comparó tres regímenes con irinotecán: FOLFIRI, IFL y XELIRI; FOLFIRI fue superior a cada uno de los otros dos regímenes tanto

en eficacia como tolerabilidad (87). Por otra parte, XELIRI tuvo una eficacia similar a IFL modificado, pero se asoció a más efectos adversos grado 3-4, en particular, diarrea, vómitos, náusea, y deshidratación. Aunque hay otros datos indicando que XELIRI es eficaz y seguro en primera línea de cáncer colorrectal metastásico (García-Alfonso P, et al. *J Clin Oncol* 29: 2011 (Supl. 4; abstr 560), no se aconseja su uso de manera habitual.

La dosis habitual de capecitabina en el esquema XELOX es de 1.000 mg/m² dos veces al día, durante 14 días cada 21 días, aunque podría haber diferencias farmacogenómicas en las diferentes poblaciones que podrían variar su tolerancia (88). Por otra parte, en pacientes con disminución del aclaramiento de creatinina, se podrían acumular los niveles del fármaco y aumentar su toxicidad, aumentando el riesgo de síndrome mano-pie, diarrea, etc.; por lo que se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal y su adecuada monitorización.

Se puede considerar la combinación de bevacizumab con FOLFIRI, FOLFOX, XELOX, 5-FU/LV o capecitabina. Bevacizumab demostró un beneficio en la SLP al añadirse a 5-FU/LV y al IFL (41,89). En el estudio BICC-C, cuando FOLFIRI o IFL modificado se combinaron con bevacizumab, la SLP mostró un incremento a 11,2 y 8,3 meses, respectivamente, aunque esta diferencia no fue significativa ($p = 0,28$). Con un seguimiento de 34,4 meses, la SG fue estadísticamente superior con FOLFIRI más bevacizumab (28 meses) en comparación con IFL modificado más bevacizumab (19,2 meses, $p = 0,037$) (87). En el estudio NO16966, se añadió bevacizumab a dos esquemas de quimioterapia basada en oxaliplatino (FOLFOX y XELOX), los datos iniciales mostraron un incremento de la SLP con bevacizumab, aunque finalmente la diferencia respecto a la quimioterapia sola no fue amplia, probablemente, porque muchos pacientes suspendieron la quimioterapia antes de que hubiera una evidencia de progresión (37). Otros datos sugieren que el beneficio de bevacizumab asociado a combinaciones con oxaliplatino es similar al obtenido al asociarlo a regímenes con irinotecán (90).

Cuando se utilice FOLFOX más bevacizumab en primera línea, los datos disponibles sugieren que es razonable interrumpir oxaliplatino temporalmente mientras se mantiene la infusión de 5-FU/LV y bevacizumab. En el estudio del grupo TTD, MACRO, los pacientes recibieron 6 ciclos de XELOX en primera línea más bevacizumab seguidos de una aleatorización a continuar con el mismo tratamiento o un tratamiento de mantenimiento con bevacizumab solo hasta la progresión o intolerancia (91). No hubo una rama en la que los pacientes no recibieran mantenimiento. En la publicación preliminar, la mediana de SLP y SG en los pacientes tratados con bevacizumab solo de mantenimiento no fueron significativamente peores, y las tasas de neurotoxicidad severa, síndrome mano-pie, y astenia, fueron inferiores. Sin embargo, no se alcanzó el objetivo principal de no-inferioridad según el intervalo de confianza del 95% que se había propuesto.

En ASCO Gastrointestinal 2011, se comunicaron los resultados de un estudio que evaluó la SLP y la dismi-

nución del riesgo de toxicidad al administrar 6 ciclos de XELOX-bevacizumab, y posteriormente suspender oxaliplatino, para continuar el mantenimiento con capecitabina y bevacizumab hasta la progresión, en comparación con XELOX-bevacizumab hasta progresión. Se incluyeron 122 pacientes, y la mediana de tratamiento fue de 6,8 meses y 6,1 meses, respectivamente. El análisis intermedio no mostró diferencias significativas entre las dos ramas de tratamiento, en cuanto a SLP (9,9 meses para la rama de mantenimiento con capecitabina-bevacizumab *versus* 8,3 meses con XELOX-bevacizumab continuadamente; $p = 0,064$) ni TR (69,2 *versus* 57,4%, respectivamente; $p = 0,207$). La tolerabilidad también fue aceptable en ambas ramas -Yalcin S, et al. *J Clin Oncol* 2011 (Supl. 4; abstr 474):29.

El tratamiento de mantenimiento con bevacizumab continúa evaluándose (por ejemplo, ensayos DREAM y CAIRO3). La retirada de al menos un componente de la quimioterapia tras el periodo de "inducción" es una estrategia común. Se ha sugerido que la duración y el patrón de tratamiento podrían afectar a la SLP -Arnold D, et al. *J Clin Oncol* 2011 (Supl. 4; abstr 502):29.

Se dispone de escasa evidencia de estudios aleatorizados para avalar el uso de bevacizumab tras progresión a un régimen de primera línea que contenga bevacizumab. El estudio ECOG 3200, que evaluó el papel de bevacizumab asociado a quimioterapia con oxaliplatino tras una primera línea con IFL, demostró ventajas con bevacizumab, pero la primera línea no contenía este fármaco (92). En un estudio fase II, aleatorizado y multicéntrico, se comparó bevacizumab con axitinib (AG-013736), que es un inhibidor oral selectivo de los receptores 1, 2 y 3 de VEGF, en combinación con FOLFOX o FOLFIRI, en segunda línea de quimioterapia. Los pacientes que habían recibido en primera línea una combinación con oxaliplatino recibían en segunda línea FOLFIRI, y viceversa, si habían recibido inicialmente un tratamiento con irinotecán, recibían a continuación una combinación con FOLFOX. No hubo diferencias significativas en SLP (objetivo principal) ni SG entre las ramas de bevacizumab y axitinib con FOLFOX o FOLFIRI; sin embargo, había tendencia a una menor mediana de SG con FOLFIRI-axitinib (12,9 meses) comparada con FOLFIRI-bevacizumab (15,7 meses), y, por el contrario, tendencia a mejor mediana de SG con FOLFOX-axitinib (17,1 meses) que con FOLFOX-bevacizumab (14,1 meses) -Bendell JC, et al. *J Clin Oncol* 2011 (Supl. 4; abstr 478):29.

Los resultados del registro observacional BRITe de continuación de bevacizumab tras la progresión con un régimen que lo contuviera, sugirieron beneficio de continuar con el antiangiogénico frente a utilizar la quimioterapia sola (93); aunque al tratarse de un estudio no aleatorizado estos resultados se deberían confirmar. En el estudio SPIRITT, fase II y multicéntrico, se incluyeron 216 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con KRAS nativo, que habían progresado a un tratamiento de primera línea basado en oxaliplatino-bevacizumab (al menos 4 ciclos). Los pacientes se aleatorizaron a recibir FOLFIRI-panitumumab *versus* FOLFIRI-bevacizumab. Hasta el momento sólo se han comunicado resultados de seguridad -Hecht JR, et al. *J Clin Oncol* 2011 (Supl. 4; abstr 477):29.

Dado que no se han identificado marcadores predictivos de eficacia de bevacizumab, no se dispone de criterios para seleccionar a los pacientes que se beneficiarán o no de la adición de bevacizumab a la primera línea de quimioterapia (94,95). En esta situación, es importante sopesar los beneficios y riesgos del tratamiento en cada paciente individual. El riesgo de eventos tromboembólicos arteriales aumenta en ancianos (96,97), aunque hay datos controvertidos a este respecto -Smith D, et al. *J Clin Oncol* 2011 (Supl. 4; abstr 555):29- y en pacientes con antecedentes previos de infarto cerebral o de miocardio. Además, este fármaco está contraindicado en pacientes que se han sometido o se van a someter a una cirugía mayor reciente (requiere la suspensión de bevacizumab entre 6 y 8 semanas), por el riesgo de dehiscencia de suturas y sangrado. El tipo de sangrado más frecuente por bevacizumab es la epistaxis moderada (30% de los pacientes); la frecuencia de sangrado gastrointestinal es infrecuente incluso en pacientes con el tumor primario irresecaado. En un análisis preliminar del registro observacional BRITE, la presencia del tumor primario irresecaado no incrementaba el riesgo de sangrado pero sí ligeramente el de perforación intestinal (3,3 *versus* 1,4%) (98). El uso de bevacizumab en pacientes con metástasis del sistema nervioso central (SNC) es controvertido, porque, aunque no está contraindicado en la ficha técnica del fármaco y se han descrito respuestas en pacientes con este tipo de lesiones, estos pacientes no se han incluido en los ensayos clínicos.

Igualmente, en pacientes con tumores que no tengan mutaciones en el gen KRAS (KRAS nativo), se podría valorar la adición a la quimioterapia (FOLFOX o FOLFIRI) de un anticuerpo frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), cetuximab o panitumumab (36,37,99). Las guías NCCN y el panel de expertos de ASCO recomiendan encarecidamente el estudio de mutaciones del gen KRAS en el tejido tumoral (tumor primario o metástasis) de todos los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (16,100). Los tumores con mutaciones en los codones 12 ó 13 del gen KRAS (presentes en aproximadamente el 40% de los cánceres colorrectales metastásicos) son insensibles a los inhibidores de EGFR (36,101-106). Aunque el genotipado de BRAF se puede considerar en pacientes con tumores con KRAS nativo, este estudio es opcional y no se considera imprescindible para la toma de decisiones en cuanto a utilizar un agente anti-EGFR (16).

En el ensayo CRYSTAL los pacientes se aleatorizaron a recibir FOLFIRI con o sin cetuximab (36). En el análisis retrospectivo del subgrupo de pacientes con KRAS nativo, los beneficios de cetuximab incluyeron un incremento significativo de la SG (mediana de 23,5 *versus* 20 meses), SLP (9,9 *versus* 8,4 meses), y TR (107), llegando a ser resecaables un mayor número de pacientes entre los que tenían metástasis aisladas. Cetuximab asociado a primera línea con oxaliplatino se evaluó en un estudio fase II aleatorizado, ensayo OPUS, que mostró que, entre los pacientes con tumores KRAS nativo, la adición de cetuximab a FOLFOX4 incrementaba significativamente la TR (61 *versus* 37%) y la SLP, aunque la magnitud de la diferencia fue pequeña (mediana de 7,7 *versus* 7,2 meses) (104). Por

el contrario, el estudio inglés MRC COIN, que comparó la primera línea FOLFOX/XELOX con o sin cetuximab en 1.630 pacientes con cáncer colorrectal metastásico, no demostró beneficio ni en TR ni en SLP con la adición de cetuximab en los 729 pacientes con tumores KRAS nativo (108).

El beneficio de cetuximab en combinación con oxaliplatino continúa en discusión. En otro estudio recientemente publicado, NORDIC VII, la combinación de FLOX más cetuximab no mejoró la TR, ni la SLP ni la SG en comparación con FLOX en primera línea de tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico -Tveit K, et al. *J Clin Oncol* 2011(suppl 4; abstr 365): 29.

El beneficio de añadir panitumumab a FOLFOX4 en primera línea se documentó en el ensayo PRIME (99). Los pacientes con tumores KRAS nativo, tuvieron mayor SLP con FOLFOX4 asociado a panitumumab que los tratados con quimioterapia sola (9,6 *versus* 8 meses, respectivamente, hazard ratio [HR]: 0,80, IC 95%, 0,66-0,97; $p = 0,02$). El incremento en la SG no alcanzó la significación estadística (23,9 *versus* 19,7 meses, respectivamente). También disponemos de resultados de un estudio fase II sobre la combinación de panitumumab con FOLFIRI en primera línea (109).

En los pacientes que reciben cetuximab y panitumumab se deben monitorizar los electrolitos, incluidos el magnesio y el potasio. La administración de ambos anticuerpos se ha relacionado con reacciones infusionales severas, incluyendo anafilaxis en 3% de los pacientes con cetuximab y en el 1% con panitumumab (110,111). Según algunos casos clínicos publicados, la administración de panitumumab en pacientes que han presentado una reacción severa a cetuximab parece segura. La toxicidad cutánea en forma de "rash" es característica de ambos fármacos, y se correlaciona con el incremento de la tasa de respuesta y la SG (112,113).

Las combinaciones de quimioterapia con más de un agente biológico (bevacizumab más panitumumab o cetuximab) no se deben administrar según los resultados de los ensayos clínicos PACCE y CAIRO2 (114,115). En el estudio PACCE, la adición de panitumumab a quimioterapia basada en oxaliplatino o irinotecán más bevacizumab se asoció con peor SLP y mayor toxicidad, tanto en pacientes con tumores KRAS nativo como KRAS mutado (114). Resultados similares con la adición de cetuximab a una combinación con capecitabina, oxaliplatino y bevacizumab, se demostraron en el estudio CAIRO2 (115).

Panitumumab se ha combinado con dos nuevos anticuerpos en investigación: a) un anticuerpo completamente humanizado frente al factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF), AMG 102, y; b) un anticuerpo frente al receptor 1 del factor de crecimiento relacionado con la insulina (IGF1R), AMG 479 -Van Cutsem E, et al. *J Clin Oncol* 2011 (Supl. 4; abstr 366):29. Se evaluó la eficacia y seguridad de ambas combinaciones en un estudio fase Ib-II, que constaba de varias partes. Se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico con KRAS nativo y ECOG 0/1, y por el momento, sólo se han presentado resultados de tolerabilidad y TR de la combinación de panitumumab con AMG 102.

Recientemente, se han publicado algunos análisis retrospectivos del pronóstico de los pacientes tratados con cetuximab según el genotipo de K-RAS. De Roock y cols. (De Roock W, et al. JAMA 2010), publicaron que los pacientes con mutaciones en el codón p.G13D K-RAS que recibieron cetuximab, en comparación con el mejor cuidado de soporte, tuvieron mayor SLP y SG, a diferencia de los que tenían otras mutaciones de K-RAS. Previamente, cualquier tipo de mutación de KRAS se había sugerido que producía ausencia de efecto de los fármacos anti-EGFR. El valor pronóstico de la mutación de pG13D K-RAS está en discusión (Tejpar S et al. [Letter] JAMA 2011).

En el caso de que los pacientes no fueran candidatos a un tratamiento intensivo de inicio (por ejemplo, pacientes con performance status [PS] ≥ 2 o comorbilidades), las guías NCCN aconsejan utilizar monoterapia con capecitabina (116), 5-FU/LV en infusión, asociados o no a bevacizumab, o monoterapia con cetuximab o panitumumab en pacientes con tumores con KRAS nativo (117) (categoría 2B), o solamente cuidados de soporte (16).

El tratamiento a la progresión dependerá del recibido inicialmente por los pacientes. Si el tratamiento inicial fue FOLFOX o XELOX, se considerarán FOLFIRI o irinotecán solo a la progresión. Para pacientes con tumores KRAS nativo, cetuximab o panitumumab se podrían añadir a irinotecán o FOLFIRI (118,119). También se podrían considerar cetuximab o panitumumab en monoterapia si el paciente no pudiera tolerar irinotecán (120). Por el contrario, si cetuximab o panitumumab se han utilizado previamente, ninguno de ellos se debería utilizar en líneas sucesivas de tratamiento (16).

En los pacientes tratados inicialmente con FOLFIRI, se podría añadir cetuximab o panitumumab a la progresión (si KRAS nativo) o cambiar a FOLFOX o XELOX.

Si los pacientes recibieron 5-FU/LV sin oxaliplatino ni irinotecán como tratamiento inicial, se podrían utilizar a la progresión, FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, o irinotecán solo (16).

Como se mencionó anteriormente, se dispone de escasa evidencia para justificar continuar con bevacizumab como terapia de segunda línea en pacientes que han progresado a una primera línea con bevacizumab (grado 2C).

Tras el fracaso de todas las "líneas de tratamiento" convencionales, se sugiere incluir a los pacientes en ensayos clínicos fase I o II con nuevos fármacos o combinaciones, si su estado general lo permite. Otra alternativa es reutilizar el régimen que se utilizó inicialmente; los tumores en ocasiones vuelven a ser sensibles a fármacos utilizados previamente.

CORRESPONDENCIA:

Alfredo Carrato
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. de Colmenar, km. 9,100
28034 Madrid
e-mail: acarrato@telefonica.net

BIBLIOGRAFÍA

- Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-46.
- Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009;27(11):1829-35.
- Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007;25(29):4575-80.
- Berri RN, Abdalla EK. Curable metastatic colorectal cancer: recommended paradigms. *Curr Oncol Rep* 2009;11(3):200-8.
- Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol* 2008;26(22):3672-80.
- Fong Y, Salo J. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *Semin Oncol* 1999;26:514-23.
- Attendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:165-92.
- Yoo PS, López-Soler RI, Longo WE, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:202-7.
- Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, et al. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2008;247:451-5.
- Adam R, Miller R, Pitombo M, et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:525-536.
- Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16:1311-9.
- Abdalla EK, Vauthery JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-25.
- Hur H, Ko YT, Min BS, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg* 2009;197:728-36.
- Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, et al. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation and combined resection-radiofrequency ablation. *Arch Surg* 2008;143:1204-12.
- Reuber NP, Woodall CE, Scoggins CR, et al. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? *J Gastrointest Surg* 2009;13:486-91.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines www.nccn.org (Version 2.2011).
- Wong SL, Mangu PB, Choti MS, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review of radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:493-508.
- Tsai M, Su Y, Hom M, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2007;14:786-94.
- Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3481-91.
- Martin RC 2nd, Augenstein V, Reuter NP, et al. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Am Coll Surg* 2009;208(5):842-50; discussion 850-2.
- Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, et al. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. *Surgery* 2004;136(3):650-9.
- Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S, et al. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg* 2006;141(10):1006-12; discussion 1013.
- de Santibañes E, Lassalle FB, McCormack L, et al. Simultane-

- ous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and longterm outcomes. *J Am Coll Surg* 2002;195(2):196-202.
24. Martin R, Paty P, Fong Y, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2003;197(2):233-41; discussion 241-2.
 25. Bilchik AJ, Poston G, Adam R, et al. Prognostic variables for resection of colorectal cancer hepatic metastases: an evolving paradigm. *J Clin Oncol* 2008;26:5320-1.
 26. Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ Jr. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. *Arch Surg* 2000;135(4):473-9; discussion 479-80.
 27. Blazer DG 3rd, Kishi Y, Maru DM, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5344-51.
 28. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371(9617):1007-16.
 29. Masi G, Cupini S, Marcucci L, et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13(1):58-65.
 30. Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol* 2005;16(3):425-9.
 31. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8(4):347-53.
 32. Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004;240(6):1052-61.
 33. Barone C, Nuzzo G, Cassano A, et al. Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases. *Br J Cancer* 2007;97(8):1035-9.
 34. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1670-6.
 35. Abad A, Massuti B, Anton A, et al. Colorectal cancer metastasis resectability after treatment with the combination of oxaliplatin, irinotecan and 5-fluorouracil. Final results of a phase II study. *Acta Oncol* 2008;47(2):286-92.
 36. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408-17.
 37. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2013-9.
 38. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):38-47.
 39. Taberero J, Van CE, Diaz-Rubio E, Cervantes A, et al. Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5225-32.
 40. Folprecht G, Lutz MP, Schöffski P, et al. Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2006;17(3):450-6.
 41. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Engl J Med* 2004;350(23):2335-42.
 42. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(11):1830-5.
 43. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005;91:173-80.
 44. Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, et al. Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2008;206:96-106.
 45. Welsh FK, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer*. 2007;96(7):1037-42.
 46. Pawlik TM, Olin K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007;11(7):860-8.
 47. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2065-72.
 48. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15(3):460-6.
 49. Hubert C, Sempoux C, Horsmans Y, et al. Nodular regenerative hyperplasia: a deleterious consequence of chemotherapy for colorectal liver metastases? *Liver Int* 2007;27(7):938-43.
 50. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7(8):1034-44.
 51. Klinger M, Tamandl D, Eipeldauer S, et al. Bevacizumab improves pathological response of colorectal cancer liver metastases treated with XELOX/FOLFOX. *Ann Surg Oncol* 2010;17(8):2059-65.
 52. Ribero D, Wang H, Donadon M, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007;110(12):2761-7.
 53. Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, et al. Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(5):515-20.
 54. Portier G, Elias D, Bouche O, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4976-82.
 55. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009;20(12):1964-70.
 56. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341(27):2039-48.
 57. Kemeny N, Capanu M, D'Angelica M, et al. Phase I trial of adjuvant hepatic arterial infusion (HAI) with floxuridine (FUDR) and dexamethasone plus systemic oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with resected liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009;20(7):1236-41.
 58. Alberts SR, Roh MS, Mahoney MR, et al. Alternating systemic and hepatic artery infusion therapy for resected liver metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)/ National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) phase II intergroup trial, N9945/CI-66. *J Clin Oncol* 2010;28(5):853-8.
 59. Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, et al. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis.

- Ann Surg 2002;235(6):863-71.
60. Pessaux P, Lermite E, Brehant O, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2006;93(1):1-7.
 61. Yan TD, Sim J, Black D, Niu R, et al. Systematic review on safety and efficacy of repeat hepatectomy for recurrent liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14(7):2069-77.
 62. Sa Cunha A, Laurent C, Rault A, et al. A second liver resection due to recurrent colorectal liver metastases. *Arch Surg* 2007;142(12):1144-9; discussion 1150.
 63. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225(1):51-60; discussion 60-2.
 64. Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, et al. The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2007;12(1):38-50.
 65. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9582):143-52.
 66. Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370(9582):135-42.
 67. Dy GK, Krook JE, Green EM, et al. Impact of complete response to chemotherapy on overall survival in advanced colorectal cancer: results from Intergroup N9741. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3469-74.
 68. Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). *GERCOR. Eur J Cancer* 1999;35:1338-42.
 69. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-37.
 70. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2084-91.
 71. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4217-23.
 72. Jager E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. *Study Group for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1. J Clin Oncol* 1996;14:2274-9.
 73. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11:1879-87.
 74. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI vs FOLFIRI as first-line treatment in metastatic colorectal cancer a multicentre randomized phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group. *Br J Cancer* 2006;94:798-805.
 75. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, i, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *The Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol* 2007;25:1670-6.
 76. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(1):23-30.
 77. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3347-53.
 78. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 2004;22:1382-8.
 79. O'Dwyer DJ, Catalano RB. Uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 and irinotecan: practical pharmacogenomics arrives in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:4534-8.
 80. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24:394-400.
 81. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo F, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5727-33.
 82. Labianca R, Floriani I, Cortesi E, et al. Alternating versus continuous FOLFIRI in advanced colorectal cancer (ACC): a randomized GISCAD trial (abstract). *J Clin Oncol* 2006;24:147s.
 83. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2282-92.
 84. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19(21):4097-106.
 85. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2006-12.
 86. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol* 2007;25(27):4224-30.
 87. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4779-86.
 88. Haller DG, Cassidy J, Clarke SJ, et al. Potential regional differences for the tolerability profiles of fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2118-23.
 89. Kabbinar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):60-5.
 90. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3523-9.
 91. Tabernero J, Aranda E, Gómez A, et al. Phase III study of first-line XELOX plus bevacizumab (BEV) for 6 cycles followed by XELOX plus BEV or single agent BEV as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The MACRO trial (Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors (TTD) (abstract #3501). *J Clin Oncol* 2010;28:261s.
 92. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1539-44.
 93. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall

- survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008;26(33):5326-34.
94. Ince WL, Jubb AM, Holden SN, et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(13):981-9.
 95. Jubb AM, Hurwitz HI, Bai W, et al. Impact of vascular endothelial growth factor-A expression, thrombospondin-2 expression, and microvessel density on the treatment effect of bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(2):217-27.
 96. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(16):1232-9.
 97. Kabbinar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, Rosen O. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2009;27(2):199-205.
 98. Sugrue M, Kozloff M, Hainsworth J, et al. Risk factors for gastrointestinal perforations in patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab plus chemotherapy (abstract). *J Clin Oncol* 2006;24:154s.
 99. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4697-705.
 100. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol* 2009;27(12):2091-6.
 101. Baselga J, Rosen N. Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol* 2008;26:1582-4.
 102. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epi-regulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25:3230-7.
 103. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008;19:508-15.
 104. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-771.
 105. Tejpar S, Peeters M, Humblet Y, et al. Relationship of efficacy with KRAS status (wild type versus mutant) in patients with irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer, treated with irinotecan and escalating doses of cetuximab: The EVEREST experience (preliminary data) (abstract). *J Clin Oncol* 2008;26:Abstract 4001.
 106. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-9.
 107. van Cutsem E, Lang I, Folp;recht G, et al. Cetuximab plus FOLFIRI in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): The influence of KRAS and BRAF biomarkers on outcome: Updated data from the CRYSTAL trial (abstract). Data presented at the 2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, FL, January 22, 2010.
 108. Maughan TS, Adams R, Smith CG, et al. Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy in first-line advanced colorectal cancer (aCRC): Mature results of the MRC COIN trial (abstract 3502). *J Clin Oncol* 2010;28:261s.
 109. Kohne C, Mineur K, Greil R, et al. Primary analysis of a phase II study (20060314) combining first-line panitumumab with FOLFIRI in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. Presented at: 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium, January 22-24, 2010, Orlando, Florida, Abstract 414.
 110. Helbling D, Borner M. Successful challenge with the fully human EGFR antibody panitumumab following an infusion reaction with the chimeric EGFR antibody cetuximab. *Ann Oncol* 2007;18:963-4.
 111. Heun J, Hohen K. Treatment with panitumumab after a severe infusion reaction to cetuximab in a patient with metastatic colorectal cancer: a case report. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:529-31.
 112. Berlin J, van Cutsem E, Peeters M, et al. Predictive value of skin toxicity severity for response to panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of five clinical trials (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25(June 20 Supl.):Abstract 4134.
 113. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2040-7.
 114. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase III trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(5):672-80.
 115. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(6):563-72.
 116. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomized, phase III trials. *Br J Cancer* 2004;90:1190-7.
 117. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-65.
 118. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2311-9.
 119. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4706-13.
 120. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-64.

Advances in molecular biology and drug development in colon cancer

J. GARCÍA-FONCILLAS

Department of Oncology. University of Navarra. Spain

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is the third most commonly diagnosed type of cancer in men and women worldwide. An estimated 148,810 new cases of colon/rectum cancer were forecast to be diagnosed in the U.S. in 2008, while 376,400 cases were forecast to be diagnosed in Europe in 2004. In addition, CRC continues to be one of the most common fatal types of cancer.

Over the last 30 years multiple signaling networks have been discovered that play a major role in vitro and in vivo for the regulation of growth, metastases and survival of tumors. These data resulted in strategies to inhibit pathways selectively that are critical for tumors and generate novel, 'targeted' anticancer drugs. Ideally, these drugs exhibit only minor side effects due to expected tumor specificity (1,2).

Wnt PATHWAY

Elucidation of the Wnt signaling pathway was built upon the seminal observation that the *Drosophila* segment polarity gene *Wingless* had a common origin with the murine oncogene *Int-1*. This discovery launched an intense field of study that has resulted in the identification of 19 mammalian Wnts, myriad Wnt receptors, and characterization of pathways involved in biological processes involved in embryogenesis, development, cell polarization, differentiation and proliferation (3).

Wnts are secreted glycoproteins which bind to cell surface receptors to initiate signaling cascades important in many physiological settings, as described above. Wnt signaling cascades are highly conserved among species, and have traditionally fallen into two categories: canonical and non-canonical, differentiated by their dependence on β -catenin (4).

Non-canonical Wnt pathways, such as the planar cell polarity (PCP) and Ca^{2+} pathway, regulate processes such as cell dorsoventral patterning and neuronal migration, function through β -catenin independent mechanisms, and remain better characterized in lower organisms. Canonical Wnt signaling is initiated when a Wnt ligand engages co-receptors of the Frizzled (Fzd) and low-density lipoprotein receptor related protein (LRP) families, ultimately leading to β -catenin stabilization, nuclear translocation and activation of target genes (5).

This canonical pathway is far better characterized in mammalian systems, and will be the focus of this review. We will highlight paradigms and discovery efforts that highlight the promise, and challenges, of targeting the Wnt/ β -catenin pathway. It has been appreciated for decades that dysregulation of the mechanisms that regulate β -catenin signaling is a common feature across a broad spectrum of human cancers (6).

However, as β -catenin is an intracellular signaling protein with no discernable enzymatic activities, it has been considered to be "undruggable". Due to intense research efforts in this field, recent findings have provided hope that we may be able to target other aspects of this pathway to inhibit aberrant β -catenin activation/ transcriptional activity. In the absence of Wnt stimulus, β -catenin is held in an inactive state by a multimeric "destruction" complex comprised of adenomatous polyposis coli (APC), Axin, glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) and casein kinase 1 α (CK1 α). APC and Axin function as a scaffold, permitting GSK3 β - and CK1 α -mediated phosphorylation of critical residues within β -catenin. These phosphorylation events mark β -catenin for ubiquitination and subsequent proteasomal degradation (7). An additional layer of regulation that keeps β -catenin levels low

in cells is the expression and secretion of antagonists of the Wnt pathway (7).

An additional layer of regulation that keeps β -catenin levels low in cells is the expression and secretion of antagonists of the Wnt pathway. These come in two flavors, proteins that bind Wnt ligands, and proteins that bind Wnt receptors. Members of the secreted Frizzled-related protein (sFRP) family, as well as Wnt Inhibitory Factor-1 (WIF-1) and Cerberus function in a manner analogous to decoy receptors by binding Wnts and preventing their interaction with Fzd/LRP (5).

A second family of secreted Wnt antagonists is the Dickkopf (Dkk) family. Dkk proteins bind to LRP5/6, thus preventing formation of the Wnt-Fzd-LRP5/6 ternary complex required to initiate canonical Wnt signaling. Canonical Wnt/ β -catenin signaling is initiated when a Wnt ligand engages its co-receptors, Fzd and LRP5/6, forming a ternary complex on the extracellular membrane. Fzd, made up of 10 family members, is a seven transmembrane receptor that binds Wnts through an extracellular cysteine-rich domain (CRD).

LRP5/6 is a transmembrane receptor with a large extracellular domain critical for Wnt binding, and a short intracellular tail that plays an important role in initiating the Wnt mediated signaling cascade. These receptors will be described in greater detail below, as they play critical roles in initiating Wnt signaling and are thus attractive points for therapeutic intervention. Wnt binding to Fzd-LRP5/6 initiates a cascade of events that results in disruption of the β -catenin destruction complex, leading to β -catenin stabilization and nuclear translocation.

The early events initiated by Wnt-Dvl-LRP binding remain incompletely understood. However, current data demonstrate that Wnt binding results in phosphorylation of the cytoplasmic tail of LRP5/6 within a PPSP domain in its C-terminus. This phosphorylation involves GSK3 β and casein kinase 1-gamma (CK1 γ), though it is unknown if other kinases or phosphatases regulate LRP5/6 phosphorylation. Following phosphorylation, Axin and GSK3 β are recruited to LRP5/6, thereby driving dissociation of the destruction complex (3).

Concurrent with Axin recruitment is recruitment and phosphorylation-mediated activation of the Dishevelled (Dvl) family of proteins. CK1 family members play a role in Dvl activation [94], and Dvl has also been implicated in the phosphorylation of LRP5/6. While the precise series of events remains to be clarified, it is generally accepted that Wnt binding to Fzd and LRP5/6 results in recruitment of Axin, GSK3 β and Dvl to the co-receptor complex, leading to disruption of the β -catenin destruction complex, β -catenin stabilization and nuclear translocation.

Once in the nucleus, β -catenin forms a complex with members of the T-cell factor/lymphoid enhancer factor (TCF/LEF) family of transcription factors, recruiting co-factors such as CBP, p300, TNIK, Bcl9 and Pygopus, and ultimately driving transcription of target genes including c-myc, cyclin D, and survivin (5).

EPIGENETICS

Careful characterization of the epigenetic factors, particularly promoter sequence methylation, has led to the definition of CpG island methylator phenotype (CIMP) cancer, which is proposed as a novel pathway (8).

Epigenetics describes changes in phenotype or gene expression that do not involve DNA sequence changes. Among these, alteration in DNA methylation patterns is known to be a key component for the altered gene expression associated with human cancers. Promoter CpG island hypermethylation acts as an important mechanism for inactivation of tumor suppressor genes and tumor-related genes. Promoter CpG island hypermethylation and its associated histone modifications render the chromatin structure of a gene promoter into a closed compact structure inaccessible to transcription factors, which results in the inactivation of gene transcription (9).

Recent studies have demonstrated that promoter CpG island hypermethylation is more frequent than genetic changes in human CRCs, which suggests that promoter CpG island hypermethylation is a potential mechanism of colorectal carcinogenesis. In addition to two known molecular pathways in colorectal carcinogenesis, which involve chromosomal instability and MSI, a third epigenetic instability pathway, the promoter CIMP was proposed (10).

CIMP+ CRCs are characterized by widespread hypermethylation of promoter CpG island loci, which results in the inactivation of the involved genes (11). A growing number of studies has consistently demonstrated a close association between CIMP-H CRC and proximal colon location, MSI, and a high frequency of BRAF mutation, regardless of the methodology and CIMP marker panels used (12).

In contrast, a phenotype with less widespread promoter methylation, CIMP-low (CIMP-L), has not been well characterized. Promoter hypermethylation and silencing of the DNA repair gene O6-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) has been associated with G->A mutations and is a common event in colorectal tumorigenesis. MGMT hypermethylation is associated with MSI-L tumors and KRAS mutations, and seems to be limited to CIMP-L tumors, supporting the suggestion that CIMP-H and CIMP-L might be different molecular phenotypes in CRC (13).

PROTEIN KINASES AS TARGETS

There are several options to target a protein kinase. Receptor tyrosine kinases can be targeted by antibodies that bind to the receptor and thereby prevent ligand binding or by antibodies that bind to the ligand and prevent its interaction with the receptor. Another approach is the use of a decoy receptor that does not transmit signals and quenches the ligand. This approach is, for example, used as "VEGF trap" to block VEGF signaling. VEGF trap is a fully human decoy receptor protein

that consists of a fusion of the second immunoglobulin (Ig) domain of human VEGFR1 and the third Ig domain of human VEGFR2 with the constant region (Fc) of human IgG1 (14).

So far the most striking success using targeted treatments has been achieved in tumors that are characterized by a single genetic defect in one protein kinase that renders the kinase constitutively active. Examples are the inhibition of Bcr-Abl in chronic myelogenous leukemia and the inhibition of c-Kit in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) both by the small molecule imatinib. The striking efficacy of imatinib in these tumors has given the drug the status of a “magic bullet” (15).

Unfortunately, most solid tumors exhibit far more than one genetic alteration in a particular protein and their malignant phenotype also results from numerous epigenetic alterations. Furthermore, in many solid tumors protein kinases are not mutated, but act in a cell type-, context- and/or even compartment-specific manner (16).

CRC is the second leading cause of cancer death in the Western world in males and females. Over the last years CRC mortality has progressively decreased - which is probably due to the earlier diagnosis through screening, an improvement in surgical procedures and both more efficacious chemotherapy and radiotherapy approaches. The better knowledge of the molecular biology of CRC and the resulting therapeutic strategies increasingly have a positive impact on survival of patients with CRC, but there is a need to optimize and define the best use of these novel approaches (17).

Currently, two major strategies of targeted treatments are used in CRC in clinical practice: inhibition of the epidermal growth factor receptor (EGFR) by the monoclonal antibodies cetuximab and panitumumab and blocking angiogenesis using bevacizumab, a monoclonal antibody directed against VEGF. Further therapeutic approaches have entered clinical trials in CRC, indicating both the medical need for further improvement and the ongoing role of CRC as a “model” tumor entity for the development of targeted treatments in epithelial malignancies (16).

INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR I RECEPTOR (IGF-IR)

The IGF pathway consists of three ligands (insulin, IGF-I and IGF-II), six receptors (with IGF-IR and IGF-IIR as the most important) and up to seven ligand-receptor regulating binding proteins (IGFBP 1-7). IGF-I and IGF-II are major ligands of the IGF-IR and are involved in carcinogenesis, tumor progression and metastasis (18). The IGF-IR induces major signaling cascades including the MEK-ERK, the Akt/PI3K/mTOR (mammalian target of rapamycin) and the Src pathway that stimulate cell cycle progression, proliferation, angiogenesis, cell migration and invasion and prevent apoptosis. IGFs and the IGF-IR are overexpressed in a wide variety of tumors including CRC. High-level IGF-IR expression in CRC could be initiated

by an abnormality of stem cell programmed differentiation in the aberrant crypt focus (19). IGF-IR promoter polymorphisms —that is, shorter IGF-I CA-repeat lengths— have been related to an increased risk for CRC in patients with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) (20).

There are various strategies to block the IGF-IR: monoclonal antibodies that block ligand binding, such as CP-751,871, IMC-A12 or AMG479, or tyrosine kinase inhibitors such as NVP-ADW742, BMS-536924, and a non-ATP antagonist INSM18 (21,22).

AMG479 (23,24) is currently being examined in a phase II trial in patients with K-ras mutant, chemorefractory mCRC in combination with FOLFIRI (NCT00813605). A further trial is examining another monoclonal antibody against the IGF-IR, CP-751,871 in patients with refractory mCRC versus the combination of FOLFIRI with AMG-655, a fully human agonist monoclonal antibody that binds human TRAIL-R2 (NCT00560560) (25,26).

Significant cross-talk has been observed between the IGF and EGF pathways. This cross-talk provides a rationale for combined treatments against these pathways, to improve antitumor activity. A randomized phase II/III study of MK-0646 in combination with cetuximab and irinotecan is currently recruiting (NCT00925015) (27).

ANGIOGENESIS

The major players in tumor angiogenesis are the secreted glycoproteins VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD and VEGFE, the placental growth factors (PlGF)-1 and -2 and their respective receptors VEGFR1 (also called Flt-1), VEGFR2 (also called Flk/KDR) and VEGFR3 (or Flt-4). VEGFR2 is mainly expressed in the vasculature and is the key mediator of VEGF-induced angiogenesis. In contrast, VEGFR1 has a higher binding affinity for VEGF, but induces less potent intracellular signaling cascades and can thereby act as a negative regulator of angiogenesis. VEGFR3 plays a role in the development of vascular networks during embryogenesis and postnatal lymphangiogenesis. In addition, there are co-receptors for VEGFRs termed neuropilins that increase the binding affinity of VEGF for VEGFR (28).

VEGFA has several isoforms due to alternative splicing, and the 164 amino acid VEGFA-165 is the predominant isoform. VEGFA binds to VEGFR1 and VEGFR2 and is secreted by many tumors as well as stroma cells. VEGF promotes proliferation, survival and migration of endothelial cells and thereby angiogenesis (29). Furthermore, VEGF mediates numerous pro-survival pathways in endothelial cells including induction or activation of Akt, Bcl2, survivin and IAPs (inhibitor of apoptosis proteins). In addition, VEGF increases the permeability of existing vessels (thereby increasing the interstitial pressure in tumor tissues), chemotaxis and homing of bone marrow-derived endothelial precursors as a prerequisite for metastasis. Furthermore, VEGF

induces immune suppression and has autocrine effects on tumor cells due to the fact that VEGFRs are also expressed in tumor cells, for example in CRC and pancreatic cancer. Thus, VEGF can act as a direct growth factor on tumors, and VEGF targeting can also have a direct impact on tumors (30,31).

ANTI-PLGF

PLGF is an interesting target, because it appears to regulate the angiogenic switch in disease, but not in health. Anti-PLGF treatment was also able to inhibit growth of tumors refractory to anti-VEGF treatment and did not lead to induction of the angiogenic rescue program in the tumors. Anti-PLGF strategies such as neutralizing monoclonal antibodies that block its binding to VEGFR1 could hence be an interesting therapeutic approach for anti-VEGF-refractory tumors (32,33).

ANTIANGIOGENIC SMALL MOLECULES

Another approach to block angiogenesis are small molecules that block the ATP-binding site in the tyrosine kinase domain of the VEGFR. This approach could be even more efficient since some tumor cells have a survival system by which VEGF acts as an internal autocrine survival factor through binding to intracellular VEGFR1. Inhibition of extracellular VEGF by antibodies does not affect this autocrine system, whereas cell-permeable small molecules that block all VEGFR tyrosine kinases will hit the autocrine loop (31).

SELECTIVE VEGFR TYROSINE KINASE INHIBITORS

Vatalanib or PTK787/ZK 222584 is an oral angiogenesis inhibitor targeting VEGFR1/Flt-1, VEGFR2/KDR, VEGFR3/Flt-4 and, to some degree, PDGFR and c-Kit. In preclinical tumor models, vatalanib exhibited potent antiangiogenic effects, but also direct effects on tumor proliferation and apoptosis. In a randomized, placebo-controlled phase III trial (the CONFIRM-1 trial), vatalanib was examined in combination with the FOLFOX4 protocol for the first-line treatment of CRC. Upon inclusion of ~1200 patients there was a marginally significant improvement in PFS according to the investigators' analysis which was not confirmed by the independent reviewing board. The CONFIRM-2 study evaluated the efficacy of PTK787 in combination with FOLFOX versus FOLFOX alone in 855 patients with irinotecan-refractory mCRC. PFS was significantly longer in the PTK787 arm, but no improvement in OS was demonstrated (34-36).

It is currently unclear why the clinical data using vatalanib were only marginal compared with the effect of bevacizumab in combination with chemotherapy. Possible explanations could be the schedule of application used in this trial and the half-life of the compound

or the duration of treatment related to PFS. Interestingly, only patients with a relatively poor PFS and OS and elevated lactate dehydrogenase (LDH) levels benefited significantly from PTK787 treatment. In this patient cohort, the treatment duration was almost as long as the PFS duration. Alternatively, since various cell types including haematopoietic stem cells are dependent on an autocrine VEGF loop, one could speculate that the effect of VEGFR inhibitors on physiological, non-tumor signaling networks might compromise their anti-tumor effects (34-37).

Cediranib, or AZD2171, is a potent ATP-competitive inhibitor of the VEGFR tyrosine kinases. Recently, a phase II randomized study (HORIZON I) of cediranib plus FOLFOX versus bevacizumab plus FOLFOX in patients with previously treated mCRC has been presented. Here, the activity of the tyrosine kinase inhibitor was comparable with that of the anti-VEGF antibody bevacizumab.⁹⁵ As a consequence, a phase II/III study (HORIZON III) of cediranib plus FOLFOX versus bevacizumab plus FOLFOX and a phase III study of cediranib plus FOLFOX or XELOX versus chemotherapy alone (HORIZON II) are currently recruiting patients with mCRC in first-line treatment (38-40).

TYROSINE KINASE INHIBITORS

Sorafenib is an orally available multikinase inhibitor of the VEGFR, the PDGFR and Raf. Sorafenib is the only agent so far that significantly prolongs survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma and has been approved for the treatment of this tumor. Sorafenib seems to act synergistically with cetuximab, in particular in tumors with a B-raf mutation. There is currently one trial examining the combination of sorafenib, cetuximab and irinotecan in patients with advanced or metastatic CRC (NCT00134069) (31).

Sunitinib is an orally available inhibitor of the VEGFR, the PDGFRb, c-Kit and Flt-3. The compound is currently approved for the treatment of renal cell cancer and for imatinib-refractory GISTs. SU11248 alone has not demonstrated any objective responses in patients with refractory mCRC. A randomized phase IIb study of FOLFOX plus SU1128 versus FOLFOX plus bevacizumab and a phase III study of FOLFIRI (leucovorin/5-FU/irinotecan) with or without SU11248 in patients with mCRC in first-line treatment are currently ongoing (41-44).

Pazopanib and motesanib are other oral multitargeted tyrosine kinase inhibitors that target VEGFR, the PDGFR and c-Kit, and are currently being examined in phase I/II clinical trials for various tumors. Motesanib is currently being examined in CRC in combination with FOLFOX4 or FOLFIRI and panitumumab (NCT00101894) (45,46).

AV-951 is another inhibitor of VEGFR1, VEGFR2 and VEGFR3, and induces tumor regression in patients with advanced renal cancer. The compound showed clinical activity and tolerability in other solid tumors including CRC and lung cancer. AV-951 is currently

being evaluated in combination with FOLFOX 6 for the treatment of CRC (NCT00660153) (47).

Axitinib, or AG013736, is a small molecule tyrosine kinase inhibitor under development that inhibits VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR and c-Kit (CD117). Currently, axitinib is being examined in combination with chemotherapy±bevacizumab in patients with mCRC in two trials (NCT00460603; NCT00615056) (48-50).

INHIBITION OF Src TYROSINE KINASES

The Src family of non-receptor protein tyrosine kinases plays critical roles in a variety of biological responses. The exact mechanisms by which Src kinases contribute to individual tumors remains to be defined. Src kinases appear to be important for various aspects of tumor progression including proliferation, disruption of cell–cell contacts, migration, invasiveness, apoptosis resistance and angiogenesis. Constitutively, activated members of this kinase family, including the viral oncoproteins v-Src and v-Yes, can induce malignant transformation of various cell types. Src family kinases are frequently overexpressed and/or aberrantly activated in cancers. Src is also a downstream target of many growth factor receptors overexpressed in cancer. Its activation is detectable in ~80% of all CRCs. The extent of Src kinase activity often correlates with the malignant potential of a tumor, a metastatic phenotype and patient survival. Thus, Src family kinases are attractive targets for anticancer therapeutics. There are several clinical trials ongoing in CRC using Src inhibitors. An orally available Src inhibitor, AZD0530 (51,52), is currently undergoing phase II testing in patients with mCRC having shown promising activity in a phase I trial. Numerous other Src inhibitors are entering in phase I/II trials in mCRC, including SKI-606 (53,54) (bosutinib), SU6656, AP23464 and BMS-354825 (dasatinib) (55-57). Furthermore, interactions with ligand-activated receptor tyrosine kinases, such as EGFR, PDGFR or HER2, can result in augmented c-Src activation. C-Src can also phosphorylate EGFR and also regulates molecules associated with angiogenesis. Therefore, Src inhibitors are an attractive partner for further combinations with the established molecular agents in mCRC.

mTOR INHIBITION

mTOR, a serine-threonine kinase, is a major downstream target of the PI3K/Akt signalling pathway. The kinase is activated in response to growth factor receptor activation or to nutritional stimuli (58). Activation of mTOR results in the phosphorylation of translational regulators, such as eukaryotic initiation factor 4E-binding protein and p70S6 kinase which are critical for

cell cycle progression and protein synthesis. Inhibition of mTOR results in a late G1 arrest (via downregulation of cyclin D and accumulation of the cell cycle inhibitor p27) and apoptosis. mTOR inhibitors also block proliferation of endothelial and vascular smooth muscle cells and decrease VEGF expression, resulting in reduced angiogenesis. Finally, inhibition of mTOR leads to apoptosis (59).

mTOR inhibitors are analogues of rapamycin and act by binding to the immunophilin FK506/rapamycin-binding protein that binds to mTOR and inhibits its activity. mTOR inhibitors are particularly active in tumors lacking the PTEN tumor suppressor gene. Currently, the mTOR inhibitor temsirolimus is approved by the European Medicines Agency for the treatment of patients with ‘poor risk’ metastatic renal cell cancer, whereas everolimus, another orally available mTOR inhibitor, has demonstrated significant activity in renal cell cancer patients refractory to multitarget tyrosine kinase inhibitors (60).

In mCRC, everolimus alone has not demonstrated objective tumor responses in heavily pretreated patients with mCRC, but the combination of bevacizumab and everolimus has activity in patients with refractory mCRC who have progressed on a bevacizumab-based regimen (60).

A current trial is examining the addition of everolimus to irinotecan and cetuximab for the treatment of patients with mCRC progressing on prior chemotherapy (NCT00522665). Another trial is examining the combination of temsirolimus and cetuximab in cetuximab-refractory mCRC (NCT00593060) (61,62).

PI3K/Akt

Aberrant PI3K/Akt/mTOR-dependent signaling has been observed in many human malignancies including CRC. It is the result of overexpression and mutations of growth factor receptors, amplification and/or overexpression of PI3K and Akt, loss of the tumor suppressor phosphatase PTEN or loss of the tuberous sclerosis complex 2 (TSC2). The PI3K signaling pathway is upregulated in many CRCs, and this upregulation positively correlates with increased tumorigenic potential of colon adenocarcinoma cell lines (63-66).

Mutations in the p110 α catalytic subunit of PI3K have been identified in up to one-third of CRC specimens. PI3K inhibition could contribute to overcome drug resistance, as shown in tumors refractory to the kinase inhibitor lapatinib.

Several PI3K inhibitors are in clinical development, such as BEZ235, BGT226, XL147, BKM120, GDC-0941 and XL765, and other PI3K inhibitors are in pre-clinical development (eg, SF1126 and ZSTK474) (63-66).

Smac AND DEATH RECEPTOR 5 (DR5)

Smac acts proapoptotically by binding in the Smac-binding groove of XIAP, thereby blocking its interaction with caspase 9. Smac mimetics bind tightly in this

groove in many IAPs and sensitise tumor cells to proapoptotic signals. The Smac-mimetic GDC-0152 is already being used in a clinical trial (67-71).

DR5 is a cell surface receptor of the tumour necrosis factor (TNF) receptor superfamily and is expressed in a broad range of cancers. Antibodies mimicking the natural ligand TRAIL (tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) bind to DR5, which in turn can directly activate the extrinsic apoptosis pathway and indirectly induce the intrinsic apoptosis pathway in tumour cells. There are phase I/II clinical trials examining human monoclonal antibodies that selectively bind to DR5 in chemorefractory CRC in combination with the FOLFIRI regimen (AMG 655, NCT00813605) or in combination with cetuximab and irinotecan (apomab) (25).

AURORA KINASE INHIBITORS

Aurora kinases (AKs) are members of a family of serine-threonine kinases that regulate many processes during cell division. Until now, three AKs (A-C) have been identified in mammalian cells. These proteins are implicated in several vital events in mitosis and play a critical role as regulators of genome stability. AKs are frequently overexpressed in human tumors (72). Misregulation of the cell cycle machinery can have an important impact on cellular proliferation. This observation has led to an interest in AKs as new anticancer targets. The first data came a decade ago with the observation that AK-A mRNA was overexpressed in > 50% of primary CRC specimens. This overexpression was correlated with poor prognosis in patients with CRC.145 Several AK inhibitors are currently in clinical development: ZM447439, VX-680, AZD1152, MLN8054 and MLN8237 (73-75). Although it is not yet clear which AK is inhibited to mediate the antitumour effects, AK-B is probably the primary target.146 VX-680 inhibits the catalytic activity of AK-A, -B, -C and Flt-3. MLN 8054 is a selective, orally administered small molecule inhibitor of AK-A. It competes with ATP binding and therefore reversibly inhibits AK-A. MLN8054 displays antitumour activity against three different human CRC xenografts (76,77).

PROTEASOME INHIBITORS

The 26S proteasome is responsible for the degradation of ubiquitinated proteins targeted for destruction. The inhibition of the proteasome could lead to apoptosis by inhibiting the breakdown of proapoptotic molecules and/or through prevention of the breakdown of inhibitors of antiapoptotic proteins. In addition, proteasome inhibitors generate a stress response through the altered protein milieu that itself could lead to apoptosis. They also reduce the levels of antiapoptotic nuclear factor (NF)- κ B by preventing the degradation of its inhibitor I κ B, and increase the levels of proapoptotic proteins such as Bax and p53. So far, proteasome

inhibitors such as bortezomib do not seem to have a substantial activity in solid tumours including CRC when used as a single agent. However, there are current trials examining the combination of chemotherapies such as irinotecan with proteasome inhibitors in CRC (78-81).

EPITHELIAL CELL ADHESION MOLECULE (EpCAM)

EpCAM interferes with E-cadherin expression by disrupting the link between β -catenin and filamentous actin. EpCAM has also been shown to support cell motility. EpCAM overexpression can induce upregulation of the protooncogene c-myc, thus supporting cell proliferation (82,83). Antibodies directed against EpCAM demonstrated antibody-dependent tumor cell cytotoxicity and complement-mediated tumor cell death. LAIR-1 is a novel receptor for EpCAM that belongs to the inhibitory group of immunoglobulin-like receptors and is present on lymphocytes, monocytes, dendritic cells and natural killer (NK) cells. Neoplastic cells interacting with LAIR-1 may enact an immunological escape and confer a selective advantage for their growth and spread. Phase III trials of an EpCAM-blocking antibody, edrecolomab, have not demonstrated improved efficacy as single agent adjuvant treatment in UICC stage II CRC. In UICC stage III, adjuvant treatment with chemotherapy plus edrecolomab indicated some improvement in disease-free and overall survival in an underpowered trial when compared with chemotherapy alone, which led to a temporary registration of the drug in Germany. However, larger phase III trials could not confirm these findings (84,85).

A genome-wide expression analysis could identify the EpCAM receptor as the mediator of a large network of regulators for the cell cycle, cell death and cellular growth. Also, EpCAM is a ligand to the human leucocyte immunoglobulin-like receptor 1, which provides a link to immune regulation via NK cells, lymphocytes and dendritic cells (86). The upregulation of EpCAM in colon carcinomas may therefore directly downregulate the local immunity and thus support the escape from immune surveillance. In this view, an anti-EpCAM antibody may contribute as a stimulator for a normalization of immune surveillance and facilitate a clearance of the tumor. In this setting, a novel, completely humanized IgG1 monoclonal antibody, MT201, has entered into clinical trials in different tumor entities -including adjuvant treatment in resected CRC metastases. Furthermore, newer agents with improved affinity, less chimerism, and improved delivery are being used in clinical trials, including EMD 273066 and tucotuzumab celmoleukin (87).

There is a good chance that some of these novel agents will further improve treatment of mCRC. Novel strategies also include the combination of targeted treatments. In this case, the availability of predictive markers will be even more important since the currently available data suggest that some combinations may also lead to antagonistic rather than synergistic effects in patients.

CORRESPONDENCIA:
J. García-Foncillas
Department of Oncology
University of Navarra. Spain

REFERENCES

- Denlinger CS, Engstrom PF. Colorectal cancer survivorship: movement matters. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:502-11.
- Labianca R, Merelli B. Screening and diagnosis for colorectal cancer: present and future. *Tumori* 2010;96:889-901.
- Curtin JC, Lorenzi MV. Drug discovery approaches to target Wnt signaling in cancer stem cells. *Oncotarget* 2010;1:563-77.
- Benchabane H, Ahmed Y. The adenomatous polyposis coli tumor suppressor and Wnt signaling in the regulation of apoptosis. *Adv Exp Med Biol* 2009;656:75-84.
- McDonald SL, Silver AR. On target? Strategies and progress in the development of therapies for colorectal cancer targeted against WNT signalling. *Colorectal Dis* 2011;13:360-9.
- Saif MW, Chu E. Biology of colorectal cancer. *Cancer J* 2010;16:196-201.
- Zeki SS, Graham TA, Wright NA. Stem cells and their implications for colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:90-100.
- Carmona FJ, Esteller M. Epigenomics of human colon cancer. *Mutat Res* 2010;693:53-60.
- Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol* 2011;6:479-507.
- Kaneda A, Yagi K. Two groups of DNA methylation markers to classify colorectal cancer into three epigenotypes. *Cancer Sci* 2011;102:18-24.
- van Engeland M, Derks S, Smits KM, Meijer GA, Herman JG. Colorectal cancer epigenetics: complex simplicity. *J Clin Oncol* 2011;29:1382-91.
- Samuelsson JK, Alonso S, Yamamoto F, Perucho M. DNA fingerprinting techniques for the analysis of genetic and epigenetic alterations in colorectal cancer. *Mutat Res* 2010;693:61-76.
- Venkatachalam R, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, de Bruijn DR, Kuiper RP, Geurts van Kessel A. The epigenetics of (hereditary) colorectal cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;203:1-6.
- Catenacci DV, Kozloff M, Kindler HL, Polite B. Personalized colon cancer care in 2010. *Semin Oncol* 2011;38:284-308.
- Mulder K, Koski S, Scarfe A, Chu Q, King K, Spratlin J. Antiangiogenic agents in advanced gastrointestinal malignancies: past, present and a novel future. *Oncotarget* 2010;1:515-29.
- Dienstmann R, Tabernero J. BRAF as a target for cancer therapy. *Anticancer Agents Med Chem* 2011;11:285-95.
- Dienstmann R, Vilar E, Tabernero J. Molecular predictors of response to chemotherapy in colorectal cancer. *Cancer J* 2011;17:114-26.
- Golan T, Javle M. Targeting the insulin growth factor pathway in gastrointestinal cancers. *Oncology (Williston Park)* 2011;25:518-26, 29.
- Georges RB, Adwan H, Hamdi H, Hielscher T, Linnemann U, Berger MR. The insulin-like growth factor binding proteins 3 and 7 are associated with colorectal cancer and liver metastasis. *Cancer Biol Ther* 2011;12:69-79.
- Li M, Li H, Adachi Y, Yamamoto H, Ohashi H, Taniguchi H, et al. The efficacy of IGF-I receptor monoclonal antibody against human gastrointestinal carcinomas is independent of k-ras mutation status. *Clin Cancer Res* 2011.
- Ewing GP, Goff LW. The insulin-like growth factor signaling pathway as a target for treatment of colorectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2010;9:219-23.
- Hewish M, Chau I, Cunningham D. Insulin-like growth factor 1 receptor targeted therapeutics: novel compounds and novel treatment strategies for cancer medicine. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2009;4:54-72.
- Beltran PJ, Mitchell P, Chung YA, Cajulis E, Lu J, Belmontes B, et al. AMG 479, a fully human anti-insulin-like growth factor receptor type I monoclonal antibody, inhibits the growth and survival of pancreatic carcinoma cells. *Mol Cancer Ther* 2009;8:1095-105.
- Tolcher AW, Sarantopoulos J, Patnaik A, Papadopoulos K, Lin CC, Rodon J, et al. Phase I, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of AMG 479, a fully human monoclonal antibody to insulin-like growth factor receptor 1. *J Clin Oncol* 2009;27:5800-7.
- Kaplan-Lefko PJ, Graves JD, Zoog SJ, Pan Y, Wall J, Bransetter DG, et al. Conatumumab, a fully human agonist antibody to death receptor 5, induces apoptosis via caspase activation in multiple tumor types. *Cancer Biol Ther* 2010;9:618-31.
- Rosevear HM, Lightfoot AJ, Griffith TS. Conatumumab, a fully human mAb against death receptor 5 for the treatment of cancer. *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11:688-98.
- Scartozzi M, Bianconi M, Maccaroni E, Giampieri R, Berardi R, Cascinu S. Dalotuzumab, a recombinant humanized mAb targeted against IGF1R for the treatment of cancer. *Curr Opin Mol Ther* 2010;12:361-71.
- Konno H, Yamamoto M, Ohta M. Recent concepts of antiangiogenic therapy. *Surg Today* 2010;40:494-500.
- Mulder K, Scarfe A, Chua N, Spratlin J. The role of bevacizumab in colorectal cancer: understanding its benefits and limitations. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11:405-13.
- Oliveira SC, Machado KK, Sabbaga J, Hoff PM. Integration of anti-vascular endothelial growth factor therapies with cytotoxic chemotherapy in the treatment of colorectal cancer. *Cancer J* 2010;16:220-5.
- Winder T, Lenz HJ. Vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor signaling pathways as therapeutic targets for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2163-76.
- Khaliq A, Foreman D, Ahmed A, Weich H, Gregor Z, McLeod D, et al. Increased expression of placenta growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *Lab Invest* 1998;78:109-16.
- Ziche M, Maglione D, Ribatti D, Mordidellii L, Lago CT, Battisti M, et al. Placenta growth factor-1 is chemotactic, mitogenic, and angiogenic. *Lab Invest* 1997;76:517-31.
- Hecht JR, Trarbach T, Hainsworth JD, Major P, Jäger E, Wolff RA, et al. Randomized, placebo-controlled, phase III study of first-line oxaliplatin-based chemotherapy plus PTK787/ZK 222584, an oral vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29:1997-2003.
- Sobrero AF, Bruzzi P. Vatalanib in advanced colorectal cancer: two studies with identical results. *J Clin Oncol* 2011;29:1938-40.
- Van Cutsem E, Bajetta E, Valle J, Köhne CH, Randolph Hecht J, Moore M, et al. Randomized, placebo-controlled, phase III study of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without PTK787/ZK 222584 in patients with previously treated metastatic colorectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29:2004-10.
- Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, Gatter KC, Trarbach T, Folprecht G, et al. Prognostic and Predictive Role of Lactate Dehydrogenase 5 Expression in Colorectal Cancer Patients Treated with PTK787/ZK 222584 (Vatalanib) Antiangiogenic Therapy. *Clin Cancer Res* 2011;17:4892-900.
- Morelli MP, Brown AM, Pitts TM, Tentler JJ, Ciardiello F, Ryan A, et al. Targeting vascular endothelial growth factor receptor-1 and -3 with cediranib (AZD2171): effects on migration and invasion of gastrointestinal cancer cell lines. *Mol Cancer Ther* 2009;8:2546-58.
- Satoh T, Yamaguchi K, Boku N, Okamoto W, Shimamura T, Yamazaki K, et al. Phase I results from a two-part Phase I/II study of cediranib in combination with mFOLFOX6 in Japan-

- ese patients with metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2011.
40. Yamamoto N, Tamura T, Yamada K, Yamada Y, Nokihara H, Fujiwara Y et al. Phase I, dose escalation and pharmacokinetic study of cediranib (RECENTIN), a highly potent and selective VEGFR signaling inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:1165-72.
 41. Kanefendt F, Lindauer A, Kinzig M, Strumberg D, Scheulen ME, Mross K, et al. Biomarker response on exposure to sunitinib and its primary metabolite (SU12662) in metastatic colorectal cancer patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011;49:88-90.
 42. Mross K, Buchert M, Fasol U, Jaehde U, Kanefendt F, Strumberg D, et al. A preliminary report of a Phase II study of folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan (FOLFIRI) plus sunitinib with toxicity, efficacy, pharmacokinetics, biomarker, imaging data in patients with colorectal cancer with liver metastases as 1st line treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011;49:96-8.
 43. Starling N, Vazquez-Mazon F, Cunningham D, Chau I, Taberero J, Ramos FJ, et al. A phase I study of sunitinib in combination with FOLFIRI in patients with untreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2011.
 44. Sweeney CJ, Chiorean EG, Verschraegen CF, Lee FC, Jones S, Royce M, et al. A phase I study of sunitinib plus capecitabine in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:4513-20.
 45. Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S, Savage S, Suttle AB, Gibson DM, et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:4220-7.
 46. Kumar R, Knick VB, Rudolph SK, Johnson JH, Crosby RM, Crouthamel MC, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Mol Cancer Ther* 2007;6:2012-21.
 47. De Luca A, Normanno N. Tivozanib, a pan-VEGFR tyrosine kinase inhibitor for the potential treatment of solid tumors. *IDrugs* 2010;13:636-45.
 48. Choueiri TK. Axitinib, a novel anti-angiogenic drug with promising activity in various solid tumors. *Curr Opin Investig Drugs* 2008;9:658-71.
 49. Kelly RJ, Rixe O. Axitinib -a selective inhibitor of the vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor. *Target Oncol* 2009;4:297-305.
 50. Sharma S, Abhyankar V, Burgess RE, Infante J, Trowbridge RC, Tarazi J, et al. A phase I study of axitinib (AG-013736) in combination with bevacizumab plus chemotherapy or chemotherapy alone in patients with metastatic colorectal cancer and other solid tumors. *Ann Oncol* 2010;21:297-304.
 51. Arcaroli JJ, Touban BM, Tan AC, Varella-Garcia M, Powell RW, Eckhardt SG, et al. Gene array and fluorescence in situ hybridization biomarkers of activity of saracatinib (AZD0530), a Src inhibitor, in a preclinical model of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:4165-77.
 52. Morrow CJ, Ghattas M, Smith C, Bönisch H, Bryce RA, Hickinson DM, et al. Src family kinase inhibitor Saracatinib (AZD0530) impairs oxaliplatin uptake in colorectal cancer cells and blocks organic cation transporters. *Cancer Res* 2010;70:5931-41.
 53. Coluccia AM, Benati D, Dekhil H, De Filippo A, Lan C, Gambacorti-Passerini C. SKI-606 decreases growth and motility of colorectal cancer cells by preventing pp60(c-Src)-dependent tyrosine phosphorylation of beta-catenin and its nuclear signaling. *Cancer Res* 2006;66:2279-86.
 54. Golas JM, Lucas J, Etienne C, Golas J, Discafani C, Sridharan L, Boghaert E, et al. SKI-606, a Src/Abl inhibitor with in vivo activity in colon tumor xenograft models. *Cancer Res* 2005;65:5358-64.
 55. Hutchinson L. Targeted therapies: dasatinib sensitizes KRAS-mutant colorectal cancer tumors to cetuximab. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:193.
 56. Montero JC, Seoane Ruzo S, Ocana A, Pandiella A. Inhibition of Src family kinases and receptor tyrosine kinases by dasatinib: possible combinations in solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011.
 57. Sharma MR, Wroblewski K, Polite BN, et al. Dasatinib in previously treated metastatic colorectal cancer: a phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. *Invest New Drugs* 2011.
 58. Ferte C, Andre F, Soria JC. Molecular circuits of solid tumors: prognostic and predictive tools for bedside use. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:367-80.
 59. Hezel AF, Ryan DP. Emerging therapies for colorectal cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:867-76.
 60. Silvestris N, Tommasi S, Petriella D, Santini D, Fistola E, Russo A, et al. The dark side of the moon: the PI3K/PTEN/AKT pathway in colorectal carcinoma. *Oncology* 2009;77(Suppl. 1):69-74.
 61. Okamoto I, Doi T, Ohtsu A, Miyazaki M, Tsuya A, Kurei K, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of RAD001 (everolimus) administered daily to Japanese patients with advanced solid tumors. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:17-23.
 62. Taberero J, Rojo F, Calvo E, Burris H, Judson I, Hazell K, et al. Dose- and schedule-dependent inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway with everolimus: a phase I tumor pharmacodynamic study in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:1603-10.
 63. Baba Y, Noshio K, Shima K, Hayashi M, Meyerhardt JA, Chan AT, et al. Phosphorylated AKT expression is associated with PIK3CA mutation, low stage, and favorable outcome in 717 colorectal cancers. *Cancer* 2011;117:1399-408.
 64. Kim JG, Chae YS, Sohn SK, Kang BW, Moon JH, Lee SJ, et al. Clinical significance of genetic variations in the PI3K/PTEN/AKT/mTOR pathway in Korean patients with colorectal cancer. *Oncology* 2010;79:278-82.
 65. Xu R, Nakano K, Iwasaki H, Kumagai M, Wakabayashi R, Yamasaki A, et al. Dual blockade of phosphatidylinositol 3'-kinase and mitogen-activated protein kinase pathways overcomes paclitaxel-resistance in colorectal cancer. *Cancer Lett* 2011;306:151-60.
 66. Zhang J, Roberts TM, Shivdasani RA. Targeting PI3K Signaling as a Therapeutic Approach for Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2011;141:50-61.
 67. Bank A, Wang P, Du C, Yu J, Zhang L. SMAC mimetics sensitize nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced apoptosis by promoting caspase-3-mediated cytochrome c release. *Cancer Res* 2008;68:276-84.
 68. De Oliveira Lima F, De Oliveira Costa H, Barrezueta LF, Fujiyama Oshima CT, Silva JA Jr, Gomes TS, et al. Immunoeexpression of inhibitors of apoptosis proteins and their antagonist SMAC/DIABLO in colorectal carcinoma: correlation with apoptotic index, cellular proliferation and prognosis. *Oncol Rep* 2009;22:295-303.
 69. Miura K, Fujibuchi W, Ishida K, Naitoh T, Ogawa H, Ando T, et al. Inhibitor of apoptosis protein family as diagnostic markers and therapeutic targets of colorectal cancer. *Surg Today* 2011;41:175-82.
 70. Soung YH, Park WS, Nam SW, Lee JY, Yoo NJ, Lee SH. SMAC/DIABLO mutation is uncommon in gastric and colorectal carcinomas. *Pathology* 2006;38:85-7.
 71. Stevenson L, Allen WL, Proutski I, Stewart G, Johnston L, McCloskey K, et al. Calbindin 2 (CALB2) regulates 5-fluorouracil sensitivity in colorectal cancer by modulating the intrinsic apoptotic pathway. *PLoS One* 2011;6:e20276.
 72. Cammareri P, Scopelliti A, Todaro M, Eterno V, Francescangeli F, Moyer MP, et al. Aurora-a is essential for the tumorigenic capacity and chemoresistance of colorectal cancer stem cells. *Cancer Res* 2010;70:4655-65.
 73. Diamond JR, Bastos BR, Hansen RJ, Gustafson DL, Eckhardt SG, Kwak EL, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of ENMD-2076, a novel angiogenic and Aurora kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011;17:849-60.
 74. Li M, Jung A, Ganswindt U, Marini P, Friedl A, Daniel PT, et al. Aurora kinase inhibitor ZM447439 induces apoptosis via mitochondrial pathways. *Biochem Pharmacol* 2010;79:122-9.
 75. VanderPorten EC, Taverna P, Hogan JN, Ballinger MD, Flanagan WM, Fucini RV. The Aurora kinase inhibitor SNS-314 shows broad therapeutic potential with chemotherapeutics and

- synergy with microtubule-targeted agents in a colon carcinoma model. *Mol Cancer Ther* 2009;8:930-9.
76. Lassmann S, Danciu M, Muller M, Weis R, Makowiec F, Schulte-Mönting J, et al. Aurora A is differentially expressed and regulated in chromosomal and microsatellite instable sporadic colorectal cancers. *Mod Pathol* 2009;22:1385-97.
 77. Pohl A, Azuma M, Zhang W, Yang D, Ning Y, Winder T, et al. Pharmacogenetic profiling of Aurora kinase B is associated with overall survival in metastatic colorectal cancer. *Pharmacogenomics J* 2011;11:93-9.
 78. C Potts B, X Albitar M, C Anderson K, Baritaki S, Berkers C, Bonavida B, et al. Marizomib, a proteasome inhibitor for all seasons: preclinical profile and a framework for clinical trials. *Curr Cancer Drug Targets* 2011;11:254-84.
 79. Caponigro F, Lacombe D, Twelves C, Bauer J, Govaerts AS, Marréaud S, et al. An EORTC phase I study of Bortezomib in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:48-55.
 80. Loeffler-Ragg J, Mueller D, Gamerith G, Auer T, Skvortsov S, Sarg B, et al. Proteomic identification of aldo-keto reductase AKR1B10 induction after treatment of colorectal cancer cells with the proteasome inhibitor bortezomib. *Mol Cancer Ther* 2009;8:1995-2006.
 81. Pitts TM, Morrow M, Kaufman SA, Tentler JJ, Eckhardt SG. Vorinostat and bortezomib exert synergistic antiproliferative and proapoptotic effects in colon cancer cell models. *Mol Cancer Ther* 2009;8:342-9.
 82. Chaudry MA, Sales K, Ruf P, Lindhofer H, Winslet MC. EpCAM an immunotherapeutic target for gastrointestinal malignancy: current experience and future challenges. *Br J Cancer* 2007;96:1013-9.
 83. Du W, Ji H, Cao S, Wang L, Bai F, Liu J, et al. EpCAM: a potential antimetastatic target for gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2010;55:2165-71.
 84. Gires O, Bauerle PA. EpCAM as a target in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2010;28:e239-40; author reply e41-2.
 85. Herrmann I, Baeuerle PA, Friedrich M, Murr A, Filusch S, Rüttinger D, et al. Highly efficient elimination of colorectal tumor-initiating cells by an EpCAM/CD3-bispecific antibody engaging human T cells. *PLoS One* 2010;5:e13474.
 86. Kirman I. Drug evaluation: IGN-101--an anti-EpCAM murine antibody vaccine for cancer. *Curr Opin Mol Ther* 2006;8:358-65.
 87. Johnson EE, Yamane BH, Buhtoiarov IN, Lum HD, Rakhmievich AL, Mahvi DM, et al. Radiofrequency ablation combined with KS-IL2 immunocytokine (EMD 273066) results in an enhanced antitumor effect against murine colon adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:4875-84.

Células tumorales circulantes en cáncer colorrectal

B. GARCÍA-PAREDES¹, M. MAESTRO², M. VIDAURRETA², J. SASTRE¹, E. DÍAZ-RUBIO¹

¹Servicio de Oncología Médica. ²Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) continúa siendo una de las neoplasias más frecuentes y una de las principales causas de muerte por cáncer en el mundo. Aproximadamente el 25% de los pacientes presenta enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico, y un 50% adicional desarrollará metástasis a distancia durante el seguimiento. Por tanto, muchos pacientes presentan diseminación microscópica de la enfermedad en el momento del diagnóstico inicial. En la última década, los avances tecnológicos han permitido el desarrollo de diversos métodos para la detección y cuantificación de células tumorales circulantes (CTCs). Varios estudios han validado su utilidad como factor pronóstico en pacientes con diferentes tipos de neoplasias diseminadas como cáncer colorrectal, mama y próstata. Además, se ha investigado el papel de las CTCs como factor predictor de respuesta en el contexto de la enfermedad metastásica y de recidiva en los tumores localizados. A pesar de que hay varios métodos disponibles, el único aprobado a día de hoy para la detección y cuantificación de CTCs es el Sistema CellSearch[®] desarrollado por Veridex.

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorrectal. Células tumorales circulantes. Metástasis. Sistema CellSearch[®].

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera neoplasia maligna en frecuencia y la segunda causa de muerte por cáncer en los países occidentales. En España representa el 13% de las muertes por cáncer, con más de 13.000 fallecidos al año. Según el último informe publicado en 2009 por el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto Carlos III, en el año 2006 el cáncer colorrectal fue la segunda causa de muerte por cáncer en España, tanto en hombres como en mujeres (1). Además, durante las

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) remains one of the most common tumors and a main cause of cancer death worldwide. Approximately 25% of patients present with metastatic disease at the time of initial diagnosis, and 50% additional will develop metastasis in the follow-up. Thus, undetected microscopic tumor dissemination has occurred in many patients at the time of initial diagnosis. During the last decade technology has allowed the development of several methods for the detection and quantification of circulating tumor cells (CTCs). Several trials have validated their use as prognostic factor in patients with metastatic malignancies such as colorectal, breast and prostate cancers. Moreover, the role of CTCs has been explored in the metastatic setting as a predictive marker of response to treatment, and in the adjuvant setting as a risk factor of clinical recurrence. Although many techniques are available, the CellSearch[®] System developed by Veridex is the only technology approved to date for CTCs detection and quantification.

KEY WORDS: *Colorrectal cancer. Circulating tumor cells. Metastases. CellSearch[®] System.*

dos últimas décadas se ha producido un incremento en la incidencia de este tumor en ambos sexos, tanto en España como en Europa.

El 70-80% de los casos se diagnostican en estadios iniciales, con tasas de supervivencia global a 5 años tras la cirugía del 65 al 90% según el estadio. El 20-30% restante presenta enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico, y un 50% adicional desarrollará metástasis a distancia tras la cirugía del tumor primario. Por tanto, muchos pacientes presentan enfermedad micrometastásica en el momento el diagnóstico inicial.

El tratamiento estándar de los pacientes con enfermedad diseminada es la quimioterapia (QT). Durante décadas el 5-fluorouracilo (5-FU) con o sin leucovorin (LV) fue el único fármaco activo en el tratamiento del cáncer colorrectal, con una tasa de respuesta del 10% y una mediana de supervivencia en torno a 12 meses (2). La incorporación de otros citostáticos (irinotecán y oxaliplatino) y de los agentes de diana molecular (bevacizumab, cetuximab y panitumumab) al arsenal terapéutico antineoplásico durante los últimos 5-10 años, ha supuesto un cambio considerable en los resultados obtenidos, con un incremento en la mediana de supervivencia que alcanza los 24 meses (3-5).

Sin embargo, a pesar de esta notable mejoría en la eficacia del tratamiento, los resultados de supervivencia global (SG) a 5 años continúan siendo desalentadores, en parte debido a que sólo un subgrupo de enfermos responden al mismo. Por tanto, es crucial disponer de factores pronósticos y predictores de respuesta que permitan seleccionar a aquellos pacientes que se van a beneficiar del tratamiento, monitorizar la respuesta al mismo, evitar toxicidades innecesarias en los pacientes no respondedores y reducir costes. Un importante avance en este sentido ha sido la determinación del estado mutacional del oncogén K-ras como predictor de respuesta a los tratamientos anti-EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) (6).

La identificación de células tumorales circulantes en sangre periférica ha demostrado ser un factor pronóstico en varios tipos de neoplasias, entre ellas el cáncer colorrectal, y se está investigando su papel en la detección precoz de recaídas en los estadios localizados, en la toma de decisiones sobre el manejo terapéutico de los pacientes y como herramienta para monitorizar la respuesta al tratamiento en los pacientes con enfermedad diseminada.

CONCEPTO DE CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES

Desde que en 1829 Recamier acuñó el término “metástasis”, se ha especulado con la posible existencia de células neoplásicas en sangre periférica (7). Cuarenta años más tarde, en 1869, un médico australiano, Thomas Ashworth, detectó la presencia de células tumorales en la sangre de un paciente con un tumor diseminado. Al comparar su morfología con la de las células obtenidas de las diferentes lesiones metastásicas, postuló que, en caso de que las células observadas en sangre periférica procediesen de un tumor preexistente, estas habrían viajado por gran parte del sistema circulatorio hasta alcanzar las localizaciones metastásicas (8). Años más tarde, en 1955, Engell publicó un estudio sobre la detección de células tumorales circulantes (CTCs) (9).

Los modelos actuales de diseminación metastásica se basan en la migración de células desde el tumor primario a otros órganos a través de los vasos sanguíneos o linfáticos (10). Por tanto, el potencial metastásico de las células tumorales circulantes sería clave en este proceso. Sin embargo, se desconocen en gran medida la cascada de eventos y los factores que intervienen en el proceso de diseminación tumoral.

MÉTODOS DE DETECCIÓN. SISTEMA CELLSEARCH®

Existen varios métodos para la detección y el aislamiento de CTCs con resultados dispares en los diversos estudios realizados. Sin embargo, a pesar de esta variabilidad, todas las técnicas siguen el mismo principio básico: la detección directa o indirecta de un producto relacionado con las células neoplásicas.

Independientemente del método empleado, el proceso de detección de CTCs puede verse afectado por la ingente cantidad de células normales en sangre periférica, del orden de millones por microlitro. Por ello, muchos de los métodos de aislamiento incluyen una fase de enriquecimiento, cuyo objetivo es concentrar las células sospechosas de ser de origen tumoral, incrementando de este modo la probabilidad de detección de las mismas. Para ello, algunos se basan en sus características morfológicas, seleccionando las células en función de su tamaño mediante filtros. Otros, en la diferente densidad de las células presentes en sangre periférica. Finalmente, algunos métodos emplean campos electromagnéticos, que interactúan con anticuerpos marcados con partículas magnéticas, que se unen a determinadas moléculas de la superficie celular.

Tras esta primera fase de enriquecimiento, las células son detectadas y cuantificadas mediante diferentes métodos, que pueden clasificarse en dos grupos: *métodos indirectos o moleculares*, basados en el análisis cuantitativo de la expresión de mRNA mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), y *métodos citométricos o directos*, que aíslan y cuantifican células al detectar marcadores específicos en la superficie de las mismas mediante citometría de flujo.

Como ya se ha comentado, los resultados de estas diferentes técnicas son muy variables. La técnica ideal sería aquella sencilla de aplicar, cuantitativa, reproducible, lo suficientemente sensible para detectar una única célula tumoral y lo suficientemente específica como para diferenciar esta del resto de células nucleadas presentes en sangre periférica.

Un importante avance en este campo ha venido con el desarrollo del sistema CellSearch® (Veridex), capaz de cuantificar células epiteliales en sangre. Se trata del primer sistema semiautomático, estandarizado y aprobado por la agencia americana FDA (Food and Drug Administration) para la detección de células circulantes en el contexto de la enfermedad metastásica en cáncer de mama, próstata y colorrectal.

Este sistema consta de un tubo para preservar y transportar las muestras sanguíneas (“CellSave sample tube”), un kit que contiene los reactivos y productos necesarios para realizar el test (“CellSearch Epithelial cell kit”), las células de control para asegurar la realización adecuada de la técnica (“CellSearch control cells”), un sistema automático para la adición de los reactivos y el lavado de las células (“AutoPrep”), y un microscopio semiautomático para escanear y leer los resultados (“CellSpotter Analyzer”).

El proceso de detección celular mediante el sistema CellSearch consta de cuatro pasos, utilizando una muestra de 7,5 ml de sangre del paciente, conservada a tem-

peratura ambiente y procesada en las 72-96 horas posteriores a la extracción. Inicialmente, se emplean los colorantes y anticuerpos del *kit* de células epiteliales para marcar las células tumorales: los anticuerpos anti-CD45 marcados con alofocianina; los anticuerpos anti-CK 8, 18, 19 marcados con ficoeritrina, los anticuerpos anti-EpCAM marcados con partículas magnéticas, y la tinción fluorescente de ácido nucleico con diclorhidrato de 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI). Para ello, se añade, a los 7,5 ml de sangre, un ferrofluido con partículas inmunomagnéticas marcadas con anticuerpos que se unen a las moléculas de adhesión epitelial (Ep-CAM). Las células aisladas se tiñen mediante fluorescencia con DAPI para el núcleo celular y anticuerpos específicos dirigidos contra los leucocitos (CD45) y las células epiteliales (CK-PE: citoqueratinas 8, 18, 19).

Posteriormente, una vez que todas las células han sido adecuadamente marcadas, el siguiente paso es la fase de enriquecimiento, en la que la muestra es expuesta a un campo electromagnético mediante el que se seleccionan aquellas células marcadas con anticuerpos anti-EpCAM.

Tras esta fase de enriquecimiento, se procede al análisis mediante un microscopio semiautomático que reconoce los anticuerpos fluorescentes y genera una imagen reconstruida de cada célula detectada. Finalmente, estas imágenes celulares deben ser evaluadas y verificadas como CTCs por un especialista específicamente formado, para lo cual deben cumplir una serie de criterios: morfología redonda u ovalada, diámetro mayor de 4 μ m, núcleo intacto y con más del 50% teñido con DAPI, tinción positiva para citoqueratinas y negativa para CD45. Los resultados se expresan como número de CTCs por 7,5 ml de sangre. Las muestras se deben procesar sin tener datos clínicos del paciente o del control del que proceden, y la interpretación de los resultados suele ser realizada de manera independiente por varios especialistas.

SIGNIFICADO CLÍNICO DE LAS CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES

Como se ha expuesto previamente, las CTCs son células epiteliales en sangre periférica que expresan EpCAM. Pero, ¿cuál es su significado clínico?

En los últimos 10 años, varios estudios han documentado la presencia de células tumorales en médula ósea y en sangre periférica de varios tipos de tumores epiteliales, estableciendo una relación entre este hecho y el pronóstico de los pacientes.

Un estudio publicado por Braun y cols. detectó la presencia de células tumorales en médula ósea en el 30% de pacientes con cáncer de mama localizado (11), demostrando una disminución significativa de la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en el seguimiento a 10 años de estas pacientes (12).

Otro estudio llevado a cabo preoperatoriamente en 88 pacientes con cáncer de colon localizado encontró células tumorales (CK18+) en la médula ósea de 28 de estos pacientes (32%), que se asoció de manera signifi-

cativa con una menor supervivencia libre de enfermedad, demostrando ser un factor predictor de recaída independiente en el análisis multivariante (13).

Sin embargo, el aspirado de médula ósea es un procedimiento invasivo, molesto para los pacientes, que consume tiempo y precisa ser realizado por personal cualificado. Por el contrario, la extracción de una muestra de sangre es un procedimiento sencillo, poco invasivo, rutinario en la práctica clínica diaria. Por ello, los esfuerzos en los últimos años se han orientado a la detección de células tumorales circulantes y a conocer su significado clínico.

Entre los primeros estudios realizados, Allard y cols. cuantificaron el número de CTCs en una muestra de individuos sanos, pacientes con enfermedades benignas y pacientes con diferentes carcinomas metastáticos (14). Los resultados confirmaron la baja prevalencia de CTCs (≤ 1 CTC) en sujetos sanos y en pacientes con enfermedades benignas, lo que apoyaba la hipótesis del origen neoplásico de estas células, que alcanzarían el torrente circulatorio procedentes de un tumor primario.

Estos resultados fueron confirmados por un estudio posterior que reclutó 438 pacientes con cáncer de mama, próstata y colon en estadios localizados y metastático, y 106 voluntarios sanos (15). Ninguno de los individuos sanos tuvo más de 1 CTCs/7,5 ml, a diferencia del 31,5% de los pacientes con cáncer, en los que se aislaron ≥ 2 CTCs ($p < 0,001$). Ambos estudios establecieron el punto de corte de la detección patológica en 2 CTCs/7,5 ml.

El estudio de Allard detectó una prevalencia más baja de CTCs en los tumores gastrointestinales en comparación con otros tumores, lo cual puede explicarse en parte por el efecto de filtro que ejerce la circulación portal, que evitaría que las células tumorales alcanzasen la circulación sistémica. Sin embargo el estudio de Maestro y cols. no encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en el número de CTCs entre los diferentes tipos tumorales cuando utilizaban como punto de corte 2 CTCs/7,5 ml (sí cuando se utilizaron puntos de corte más altos, del orden de 50 CTCs).

Por otra parte, varios estudios han evaluado la presencia de células tumorales circulantes en pacientes con tumores localizados y metastáticos, encontrando niveles más altos de CTCs en estos últimos en comparación con los primeros, lo cual apoyaría la teoría del potencial metastatizante de las CTCs. El estudio previamente mencionado de Maestro y cols. confirmó estos resultados al detectar un recuento alto de CTCs en el 62,3% de los pacientes con enfermedad diseminada (independientemente del tipo tumoral) y sólo en el 14% de los pacientes con tumores localizados ($p < 0,001$), con resultados similares al analizar los datos para cada tipo tumoral.

Los primeros estudios que establecieron el papel pronóstico de las CTCs se llevaron a cabo en pacientes con cáncer de mama metastático. Usando el sistema CellSearch® y sobre una muestra de 177 pacientes que iban a iniciar una nueva línea de tratamiento, Cristofanilli y cols. demostraron que la detección de un número elevado de CTCs (definido como ≥ 5 CTC/7,5 ml) basal y

durante el tratamiento implicaba un peor pronóstico con respecto a las pacientes en las que no se detectaron CTCs o que tenían menos de 5 (supervivencia libre de progresión 3 vs. 7 meses; supervivencia global 10 vs. 22 meses) (16-18). Además de su utilidad como factor pronóstico, varios estudios han evaluado el papel de las CTCs como predictor de respuesta al tratamiento quimioterápico en cáncer de mama metastático (19,20).

Del mismo modo que para el cáncer de mama, otros estudios han demostrado la utilidad de la determinación de células tumorales circulantes como factor pronóstico en cáncer de próstata metastático (21-23).

CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES EN CÁNCER COLORRECTAL METASTÁTICO

Varios grupos han investigado el papel de las CTCs en pacientes con cáncer colorrectal metastático (Tabla I).

Uno de los primeros estudios prospectivos empleó el sistema Immunicon CellPrep™, basado en la tecnología inmunomagnética, para aislar y caracterizar CTCs en 50 pacientes con cáncer de colon metastático, empleando dos procedimientos: la citometría de flujo y la microscopía fluorescente (24).

La citometría de flujo demostró mayor rendimiento en la detección de CTCs, mientras que la microscopía fluorescente encontró mayor correlación entre los niveles de células y el estadio clínico. Sin embargo, no se evidenció relación entre el número de CTCs basales y el tiempo a la progresión (6,6 meses si < 2 CTCs, 6 meses si ≥ 2 CTCs; $p = 0,89$) (Tabla II).

Otro estudio prospectivo institucional incluyó 97 pacientes con un diagnóstico reciente de cáncer colorrec-

tal en estadio localizado, metastásico y en recaída, así como un grupo de 30 voluntarios sanos como control (25). Las muestras de sangre se recogieron antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia, y fueron analizadas empleando el sistema CellSearch®. Se utilizó como punto de corte para definir el resultado como positivo ≥ 2 CTCs/7,5 ml de sangre, obteniéndose una media de 3,4 células (rango 0-61), con un 36,2% de pacientes con un resultado positivo. No se detectó ninguna célula tumoral en el grupo de voluntarios sanos. El objetivo principal del estudio fue correlacionar la presencia de CTCs con las principales variables clínicas y morfológicas empleadas en la evaluación del cáncer colorrectal. No se detectó ninguna relación entre la presencia de CTCs y la localización del tumor primario, el grado de diferenciación, o la existencia de niveles elevados de antígeno carcinoembrionario (CEA) y lactato deshidrogenasa (LDH). Únicamente se estableció una relación con el estadio tumoral (el 20,7% de pacientes con estadio II tuvieron CTCs positivas, el 24,1% con estadio III y el 60,7% con estadio IV, $p = 0,005$), relación que se mantuvo cuando se utilizó como punto de corte ≥ 3 CTCs/7,5 ml (12% en estadio II, 16% en estadio III y 64% en estadio IV, $p = 0,0001$). Dentro del grupo de pacientes con estadio II no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre aquellos con riesgo elevado frente a los de bajo riesgo (15,4 vs. 25%, $p = 0,663$). Del mismo modo, dentro del estadio IV tampoco se detectaron diferencias entre los diferentes grupos pronósticos según la clasificación de Köhne (26).

Cohen y cols. publicaron uno de los mayores estudios prospectivos en CCR metastático que incluyó 430 pacientes procedentes de 55 centros del Reino Unido, Holanda y Estados Unidos (27). Se recogieron muestras

TABLA I
ESTUDIOS CLÍNICOS DE CTCs EN CCR EMPLEANDO EL SISTEMA CELLSEARCH®

Estudio	Criterios de inclusión	n	Punto de corte	Parámetros estudiados	Conclusiones
Sastre y cols.	CCR de reciente diagnóstico. No QT o RT preoperatoria	127	$\geq 3/7,5$ ml	Estadio tumoral Localización tumoral Grado de diferenciación CEA LDH	Relación entre CTCs y el estadio tumoral únicamente
Cohen y cols.	CCR metastático. Inicio de una primera, segunda o tercera línea de tratamiento (incluyendo un inhibidor de EGFR)	430	$\geq 3/7,5$ ml	Línea de tratamiento Tipo de tumor ECOG Localización metastásica Momento de recogida de CTCs SLP SG	El número de CTCs es un factor independiente predictor de SLP y SG en CCR metastático
Tol y cols.	CCR con: metástasis irresecables ≥ 1 localización medible PS 0 ó 1 adecuada función de los órganos	467	$\geq 3/7,5$ ml	Momento de recogida de CTCs Evaluación radiológica mediante TC SLP SG	El número de CTCs es un factor independiente predictor de SLP y SG en CCR metastático. Su combinación con el TC es un predictor más potente de SG

* QT: quimioterapia; RT: radioterapia; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; TC: tomografía computerizada; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.

TABLA II

PROBABILIDAD DE DETECCIÓN DE CTC MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO Y MICROSCOPIA FLUORESCENTE

<i>Citometría de flujo</i>	<i>Microscopía fluorescente</i>
≥ 1 CTC	77% 62%
1-5 CTC	54% 41%
> 5 CTC	25% 21%

de sangre antes de iniciar una primera, segunda o tercera línea de tratamiento (basal) y en cuatro momentos posteriores durante el mismo. Para llevar a cabo el análisis los pacientes se incluyeron en dos grupos pronósticos: favorable (< 3 CTCs/7,5 ml) o desfavorable (≥ 3 CTCs/7,5 ml).

Tanto la mediana de supervivencia libre de progresión como la supervivencia global fueron aproximadamente el doble en los pacientes con recuento de CTCs basal favorable (supervivencia libre de progresión 7,9 meses; supervivencia global 18,5 meses) frente al grupo desfavorable (supervivencia libre de progresión 4,5 meses; supervivencia global 9,4 meses), diferencia que se mantuvo cuando se analizaron los niveles de células en diferentes momentos del tratamiento.

Por otra parte, al analizar la relación entre el cambio en el recuento de CTCs durante el tratamiento y los resultados clínicos, observaron que aquellos pacientes en los que había disminuído el número de CTCs (pasando del grupo desfavorable al favorable) tenían una mayor supervivencia libre de progresión y supervivencia global que los pacientes que permanecieron en el grupo desfavorable (supervivencia libre de progresión 6,2 vs. 1,6 meses, $p = 0,02$; supervivencia global 11,0 vs. 3,7 meses, $p = 0,0002$). Al evaluar el número de CTCs y la respuesta radiológica al tratamiento, también observaron un aumento de la supervivencia global en aquellos pacientes sin progresión de la enfermedad y con un recuento de CTCs favorable, frente a aquellos con progresión de la enfermedad o perfil desfavorable.

Finalmente el nivel de CTCs fue un factor independiente predictor de supervivencia libre de progresión y supervivencia global ($p \leq 0,001$) en el análisis multivariante, que incluyó otros factores pronósticos conocidos (edad, línea de quimioterapia, ECOG).

Sin embargo, una de las críticas de este estudio es la heterogeneidad de la población, ya que incluye pacientes tratados en primera, segunda y tercera línea. Por ello, los autores publicaron, aproximadamente un año después, un análisis de los resultados del estudio anterior, pero con mayor seguimiento, con el objetivo de evaluar el valor pronóstico de las CTCs basales según la línea de tratamiento, el tipo de tratamiento y otras características clínicas relevantes (28).

Los resultados obtenidos fueron consistentes con los del estudio inicial, manteniéndose el doble de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en el grupo favorable frente al desfavorable, y confirmándose

el valor pronóstico independiente del recuento basal de CTCs. Esta diferencia fue mayor en los pacientes tratados en primera línea, frente a los de segunda y tercera línea. Por otra parte, aunque la supervivencia global fue mayor en el grupo favorable independiente del tipo de tratamiento (oxaliplatino, irinotecán y bevacizumab), la supervivencia libre de progresión fue superior en el grupo de pacientes que recibieron irinotecán, y no alcanzó la significación estadística en aquellos tratados con oxaliplatino o bevacizumab.

Recientemente se han publicado los resultados de dos estudios de CTCs en primera línea de tratamiento. En el estudio fase III multicéntrico CAIRO 2 del Grupo Alemán de Cáncer Colorrectal (29), se randomizó a 755 pacientes a recibir, en primera línea, tratamiento con capecitabina, oxaliplatino y bevacizumab, con o sin cetuximab (30,31). En 467 de estos pacientes se realizó un recuento de CTCs basal y en diferentes momentos del tratamiento empleando el sistema CellSearch®. El 29% de los pacientes tuvieron niveles altos de CTC (≥ 3 CTCs/7,5 ml) que se relacionaron con cifras altas de LDH y la presencia de enfermedad hepática (33 vs. 12%). Al igual que los estudios anteriores, este estudio confirmó el valor pronóstico de las CTC: los pacientes con perfil favorable (< 3 CTCs/7,5 ml) basal y durante el tratamiento, tuvieron mayor supervivencia libre de progresión y supervivencia global (Tabla III).

TABLA III

SLP Y SG BASAL

	<i>Ambos brazos</i>	<i>Con cetuximab</i>	<i>Sin cetuximab</i>
SLP < 3CTCs	10,5 meses	10,2 meses	11,4 meses
≥ 3CTCs	8,1 meses	7,7 meses	8,3 meses
SG < 3CTCs	22,0 meses	21,5 meses	24,2 meses
≥ 3CTCs	13,7 meses	13,3 meses	13,7 meses

Un estudio adicional del grupo español TTD comunicado en el último congreso de ESMO confirmó el valor pronóstico del recuento de CTCs en primera línea de tratamiento (32). En ambos estudios se identificaron tres grupos de pacientes: grupo I con CTCs bajas en ambos puntos de tiempo, con mejores resultados en supervivencia libre de progresión y global; grupo II con CTCs basales altas que bajaron tras iniciar el tratamiento, con pronóstico intermedio, y grupo III con CTCs altas a las 1-2 semanas independientemente del nivel basal, que obtuvieron los peores resultados en supervivencia libre de progresión y supervivencia global (Tabla IV).

Nuevamente ambos estudios demostraron el valor de las CTCs como factor pronóstico independiente en el análisis multivariante, que incluyó otros factores como el nivel de LDH, el tratamiento adyuvante previo, la rama de tratamiento y el número de órganos afectados. A diferencia del estudio alemán, en el que los niveles de LDH se asociaron de manera significativa con la super-

TABLA IV
VALOR PREDICTIVO DE LAS CTCs

Grupo	CTC basales	CTC tras tratamiento	CAIRO 2		TTD	
			mSLP	mSG	mSLP	mSG
I	Bajas	Bajas	10,5 meses	21,9 meses	12,7 meses	25,6 meses
II	Altas	Bajas	7,9 meses	14,5 meses	9,1 meses	20,0 meses
III	Bajas/altas	Altas	3,9 meses	6,3 meses	7,5 meses	16,2 meses

vivencia global, el estudio español sólo encontró relación de este factor con la supervivencia libre de progresión, siendo el número de localizaciones metastásicas un factor pronóstico independiente de supervivencia global.

Con los datos de los estudios previamente mencionados, la detección de CTCs debería incorporarse como un factor pronóstico más en la estratificación de los pacientes en los ensayos clínicos, pudiendo ser un arma útil en la elección de abordajes terapéuticos más agresivos en los pacientes con peor pronóstico.

CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES EN CÁNCER COLORRECTAL LOCALIZADO

En el momento actual no existen técnicas de laboratorio o métodos de imagen que permitan detectar la presencia de enfermedad micrometastásica en los estadios I, II y III, que sería la responsable de las recidivas tras la cirugía del tumor primario. En este sentido, existen una serie de variables histológicas y clínicas que se han asociado con un mayor riesgo de recaída y que se utilizan en la práctica habitual en la toma de decisiones terapéuticas, principalmente en el estadio II (Tabla V). Además se han descrito otras características moleculares que podrían aportar información pronóstica, como la inestabilidad de microsátélites o la pérdida de la heterocigosidad del cromosoma 18q, no empleadas de manera rutinaria en la práctica clínica diaria en el momento actual.

El tratamiento adyuvante con quimioterapia basada en 5-fluorouracilo ha demostrado un claro impacto en la

supervivencia en los pacientes con estadio III (33). Sin embargo, en el caso de los pacientes con estadio II el beneficio del tratamiento adyuvante es menor, excepto quizás en aquellos con alto riesgo de recidiva, y continúa siendo un tema de debate.

La identificación precoz de células tumorales circulantes en los pacientes con enfermedad localizada, podría aportar información pronóstica, ayudar en la toma de decisiones sobre el tratamiento adyuvante y predecir recidivas previamente a su detección mediante métodos convencionales. Sin embargo, son escasos los estudios en este grupo de pacientes, no existiendo en el momento actual datos disponibles de ningún ensayo prospectivo empleando el sistema CellSearch®.

Un estudio llevado a cabo por la universidad alemana de Heidelberg incluyó, de manera prospectiva, 90 pacientes intervenidos de cáncer de colon estadio II con el objetivo de evaluar el significado pronóstico de la presencia de células tumorales circulantes antes, durante y después de la cirugía. El aislamiento de células tumorales citoqueratina 20 positivas (CK20) se llevó a cabo mediante RT-PCR. La presencia de CTC en sangre periférica fue un factor pronóstico independiente de supervivencia libre de enfermedad (HR 2,1; $p = 0,03$) y de supervivencia global (HR 7,7; $p < 0,001$) en el análisis multivariante.

Otro pequeño estudio piloto español con 16 pacientes intervenidos de CCR estadios II y III, se diseñó para evaluar la diferencia entre dos métodos de detección en combinación con dos métodos de enumeración de CTCs (34). Los autores concluyeron que la detección de células CD 45-, CK7+ o CK8+ mediante métodos inmunomagnéticos (EpCAM) y la enumeración mediante citometría de flujo, fue más sensible que las otras técnicas evaluadas (no se incluyó el sistema CellSearch® en la comparación). De los 16 pacientes, los 2 con recaída de la enfermedad tuvieron niveles de CTCs elevados 6 y 5 meses antes del diagnóstico de la recidiva respecto a los pacientes sin recaída. Sin embargo, dado el pequeño número de la muestra es imposible extraer conclusiones, por lo que son necesarios estudios empleando un método estandarizado de detección y con mayor tamaño muestral.

Ha concluido el reclutamiento de un estudio prospectivo del grupo español TTD, que ha incluido más de 500 pacientes con cáncer colorrectal estadio III y que ha empleado el sistema CellSearch para la detección de CTCs, cuyos resultados preliminares estarán disponibles en estos próximos años.

TABLA V

FACTORES HISTOLÓGICOS Y CLÍNICOS DE MAL PRONÓSTICO EN EL ESTADIO II

Grado histológico pobremente diferenciado
Presencia de invasión linfovascular
Presencia de invasión perineural
Estadio tumoral T4
Clínica de obstrucción o perforación intestinal al diagnóstico
Niveles elevados de antígeno carcinoembrionario (CEA) previo a la cirugía
Menos de 12 ganglios aislados

CONCLUSIONES

En el momento actual varios estudios han establecido el valor pronóstico de las CTCs en el contexto de la enfermedad metastásica en cáncer colorrectal y en otras neoplasias. Sin embargo, se necesitan más datos para validar su utilidad como factor predictor de respuesta al tratamiento en los tumores diseminados y como arma de decisión terapéutica en el contexto del tratamiento adyuvante.

CORRESPONDENCIA:

B. García-Paredes
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Martín Lagos, s/n
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/epicancerjunio2009.pdf>
2. Thirion P, Michiels S, Pignon JP, et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an update meta-analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:3766-75.
3. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:1209-14.
4. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
5. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
6. Lievre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-9.
7. Recamier JCA. L'histoire de le Meme Maladie. Gabor vol 1829. p. 110.
8. Ashworth TR. A case of cancer in which cells similar to those in the tumours were seen in the blood after death. *The Medical Journal of Australia* 1869;14:146-7.
9. Engell HC. Cancer cells in the circulating blood: A clinical study on the occurrence of cancer cells in the peripheral blood and in venous blood draining the tumour area at operation. *Acta Chir Scand Suppl* 1955;201:1-70.
10. Pantel K, Brakenhoff RH. Dissecting the metastatic cascade. *Nat Rev Cancer* 2004;4:448-56.
11. Braun S, Pantel K, Muller P, et al. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. *N Engl J Med* 2000;342:525-33.
12. Braun S, Vogl FD, Naume B, et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:793-802.
13. Lindemann F, Schlimok G, Dirschedl P, et al. Prognostic significance of micrometastatic tumour cells in bone marrow of colorectal cancer patients. *Lancet* 1992;340(8821):685-9.
14. Allard WJ, Matera J, Miller MC, et al. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases. *Clin Cancer Res* 2004;10(20):6897-904.
15. Maestro LM, Sastre J, Rafael SB, et al. Circulating tumor cells in solid tumor in metastatic and localized stages. *Anticancer Res* 2009;29(11):4839-43.
16. Cristofanilli M, Budd T, Ellis MJ, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:781-91.
17. Cristofanilli M, Hayes DF, Budd GT, et al. Circulating tumor cells: a novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1420-30.
18. Hayes DF, Cristofanilli M, Budd GT, et al. Circulating tumor cells at each follow-up time point during therapy of metastatic breast cancer patients predict progression-free and overall survival. *Clin Cancer Res* 2006;12:4218-24.
19. Smith BM, Slade MJ, English J, et al. Response of circulating tumor cells to systemic therapy in patients with metastatic breast cancer: comparison of quantitative polymerase chain reaction and immunocytochemical techniques. *J Clin Oncol* 2000;18:1432-9.
20. Budd GT, Cristofanilli M, Ellis MJ, et al. Circulating tumor cells versus imaging -predicting overall survival in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:6403-9.
21. Danila DC, Heller G, Gignac GA, et al. Circulating tumour cell number and prognosis in progressive castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:7053-8.
22. Shaffer DR, Leversha MA, Danila DC, et al. Circulating tumour cell analysis in patients with progressive castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:2023-9.
23. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, et al. Circulating tumour cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:6302-9.
24. Cohen SJ, Alpaugh RK, Gross S, et al. Isolation and characterization of circulating tumor cells in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6(2):125-32.
25. Sastre J, Maestro ML, Puente J, et al. Circulating tumor cells in colorectal cancer: correlation with clinical and pathological variables. *Ann Oncol* 2008;19:935-8.
26. Köhne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 2002;13:308-17.
27. Cohen SJ, Punt CJA, Iannotti N, et al. Relationship of circulating tumor cells to tumor response, progression-free survival, and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3213-21.
28. Cohen SJ, Punt CJA, Iannotti N, et al. Prognostic significance of circulating tumor cells in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1223-9.
29. Tol J, Koopman M, Miller MC, et al. Circulating tumour cells early predict progression-free and overall survival in advanced colorectal cancer patients treated with chemotherapy and targeted agents. *Ann Oncol* 2009;21:1006-12.
30. Tol J, Koopman M, Cats A et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:563-72.
31. Tol J, Koopman M, Rodenburg CJ, et al. A randomised phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in firstline advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). An interim analysis of toxicity. *Ann Oncol* 2008;19:734-8.
32. Sastre J, Maestro ML, Gomez MA, et al. Enumeration of circulating tumor cells is a prognostic factor in colon cancer patients receiving first-line chemotherapy plus bevacizumab: A TTD Spanish Group Cooperative Study. *ESMO Congress Milan 2010*, abstract 173PD.
33. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-16.
34. Garrigós N, Gallego J, Guillén-Ponce C, et al. Circulating tumour cell analysis as an early marker for relapse in stage II and III colorectal cancer patients: a pilot study. *Clin Transl Oncol* 2010;12(2):142-7.

Tabla 1 - Reacciones adversas notificadas en los estudios de GIST con SUTENT

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia	86 (19,5%)	24 (5,5%)	3 (0,7%)	
	Muy frecuente	Neutropenia	81 (18,4%)	39 (8,9%)	5 (1,1%)	
	Muy frecuente	Trombocitopenia	67 (15,2%)	19 (4,3%)	6 (1,4%)	
	Frecuente	Leucopenia	26 (5,9%)	9 (2,0%)	1 (0,2%)	
	Frecuente	Linfopenia	10 (2,3%)	3 (0,7%)	1 (0,2%)	
Trastornos endocrinos	Muy frecuente	Hipotiroidismo	59 (13,4%)	5 (1,1%)	1 (0,2%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Disminución del apetito ^a	117 (26,6%)	8 (1,8%)	0 (0,0%)	
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio	14 (3,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Alteración del gusto ^b	105 (23,9%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Cefalea	76 (17,3%)	5 (1,1%)	0 (0,0%)	
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Parestesia	27 (6,1%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Mareo	18 (4,1%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Neuropatía periférica	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Hipostesia	10 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Hiperreflexión	101 (23,0%)	43 (9,8%)	0 (0,0%)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Epistaxis	28 (6,4%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
Frecuente	Disnea	16 (3,6%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)		
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Cromaturia	18 (4,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	187 (42,5%)	24 (5,5%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Náuseas	161 (36,6%)	15 (3,4%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Vómitos	98 (22,2%)	7 (1,6%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Estomatitis	90 (20,5%)	7 (1,6%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Dispepsia	80 (18,2%)	4 (0,9%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Dolor abdominal ^c /distensión	77 (17,5%)	15 (3,4%)	2 (0,5%)	
	Muy frecuente	Flatulencia	46 (10,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Dolor bucal	44 (10,0%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Estreñimiento	37 (8,4%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Glosodinia	37 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Sequedad de boca	31 (7,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastro-esofágico	12 (2,7%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Ulceración bucal	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Molestias orales	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Piel amarilla/Decoloración de la piel	146 (33,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		Muy frecuente	Síndrome de eritrodostesia palmo-plantar	106 (24,1%)	27 (6,1%)	0 (0,0%)
Muy frecuente		Cambio de coloración del pelo	67 (15,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Muy frecuente		Erupción	64 (14,5%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Sequedad de piel	41 (9,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Alopecia	33 (7,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Dermatitis	29 (6,6%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Edema periorbital	20 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Reacción cutánea	20 (4,5%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Eritema	18 (4,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Ecema	16 (3,6%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Purito	16 (3,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Hiperpigmentación de la piel	15 (3,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Exfoliación de la piel	12 (2,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Ampollas	10 (2,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Lesiones de la piel	10 (2,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Dolor en las extremidades	54 (12,3%)	5 (1,1%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Artralgia	39 (8,9%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Mialgia	29 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Espasmos musculares	21 (4,8%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Dolor de espalda	11 (2,5%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Debilidad muscular	10 (2,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga/astenia	287 (65,2%)	64 (14,5%)	5 (1,1%)	
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	70 (15,9%)	6 (1,4%)	1 (0,2%)	
	Muy frecuente	Edema ^d	58 (13,4%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Pirexia	26 (5,9%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Aumento de la lipasa	35 (8,0%)	12 (2,7%)	7 (1,6%)	
	Frecuente	Disminución del recuento de glóbulos blancos ^e	33 (7,5%)	15 (3,4%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyección	27 (6,1%)	5 (1,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Disminución de la hemoglobina	27 (6,1%)	6 (1,4%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Recuento disminuido de plaquetas	25 (5,7%)	4 (0,9%)	1 (0,2%)	
	Frecuente	Disminución del peso	23 (5,2%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
Exploraciones complementarias	Frecuente	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada	22 (5,0%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	
	Frecuente	Aumento de la amilasa	21 (4,8%)	8 (1,8%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Aumento de la aspartato aminotransferasa	18 (4,1%)	2 (0,5%)	1 (0,2%)	
	Frecuente	Aumento de la alanina aminotransferasa	12 (2,7%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Cualquier acontecimiento adverso	414 (94,1%)	204 (46,4%)	53 (12,0%)	

Se han combinado los siguientes términos: ^aAnorexia y disminución del apetito ^bDisgeusia, agueusia y alteración del gusto ^cDolor abdominal y dolor abdominal alto ^dEdema, edema periférico y edema de cara ^eDisminución del recuento de glóbulos blancos, disminución del recuento de neutrófilos y disminución del recuento de leucocitos

malato de sunitinib y el 6% de los pacientes que recibieron IFN-α experimentaron hipertensión relacionada con el tratamiento. Ésta fue grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en el 6% de los pacientes con IFN-α. Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en el 23% de los pacientes que recibieron sunitinib en un ensayo fase 3 en pNET, en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo. Se observó hipertensión severa en el 10% de los pacientes con pNET en el brazo sunitinib y en el 3% de los pacientes en placebo. Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada. **Trastornos hematológicos.** Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos, de intensidad de grado 3 y 4 respectivamente, en el 10% y en el 1,7% de los pacientes del estudio fase 3 en GIST, en el 16% y en el 1,6% de los pacientes del estudio fase 3 en CCRM y en el 13% y 2,4% de pacientes en el ensayo fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4 respectivamente, en el 3,7% y en el 0,4% de los pacientes del estudio fase 3 en GIST, en el 8,2% y en el 1,1% de los pacientes del estudio fase 3 en CCRM y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes en el ensayo fase 3 de pNET. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios fase 3 fue mortal, aunque a lo largo de la experiencia post-comercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib. **Trastornos cardíacos.** Durante el período post-comercialización se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardíaco, cardiomiopatía y trastornos miocárdicos, algunos de ellos fatales, como disminución. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) e insuficiencia cardiaca cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. En los ensayos clínicos, se produjeron disminuciones en el LVEF de ≥ 20% y por debajo del límite inferior normal en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con SUTENT, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. SUTENT 12,5mg; 25 mg ó 50 mg cápsulas duras. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.**

Cada cápsula contiene malato de sunitinib, equivalente a 12,5 mg; 25 mg ó 50 mg de sunitinib respectivamente. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula dura. SUTENT 12,5 mg: cápsulas de gelatina con tapa naranja y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 12,5 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 25 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 25 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 50 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo color caramelo, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 50 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** **Tumores del estroma gastrointestinal (GIST).** SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) en adultos después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib debido a resistencia o intolerancia.

Carcinoma de células renales metastásico (CCRM). SUTENT está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (CCRM) en adultos. **Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET)*.** SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados, no resecables o metastásicos, con progresión de la enfermedad en adultos. La experiencia con SUTENT como tratamiento en primera línea es limitada. **Posología y forma de administración.** El tratamiento con sunitinib debe ser iniciado por un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerosos. En el caso de GIST y CCRM, la dosis recomendada de SUTENT es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un período de 4 semanas consecutivas, seguido por un período de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas. En el caso de pNET, la dosis recomendada de SUTENT es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin período de descanso programado. Ajuste de dosis. **Seguridad y tolerabilidad.** En el caso de GIST y CCRM, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg. En el caso de pNET, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día. Puede ser necesario interrumpir la administración según la seguridad y la tolerabilidad individual. **Inhibidores/inductores del CYP3A4.** La administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de SUTENT en tramos de 12,5mg (hasta 87,5mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. La administración concomitante de SUTENT con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o con un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4. **Poblaciones especiales: Población pediátrica:** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de SUTENT en pacientes por debajo de 18 años de edad. No hay más datos disponibles. No hay un uso relevante de SUTENT en niños desde el nacimiento hasta una edad inferior a 6 años en la indicación de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib debido a resistencia o intolerancia. No hay un uso relevante de SUTENT en población pediátrica en las indicaciones para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico y para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados, no resecables o metastásicos, con progresión de la enfermedad. No se recomienda el uso de SUTENT en la población pediátrica. **Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años):** Aproximadamente un tercio de los pacientes en los estudios clínicos que recibieron sunitinib tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores. **Insuficiencia hepática:** No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C). **Insuficiencia renal:** No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial cuando se administra SUTENT a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Los ajustes de dosis posteriores se deben realizar en función de la seguridad y tolerabilidad individual. **Forma de administración.** SUTENT se administra por vía oral. Puede tomarse con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede reducir la concentración plasmática de sunitinib (ver Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede aumentar la concentración plasmática de sunitinib (ver Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Alteraciones de la piel y tejidos.** La decoloración de la piel, posiblemente debido al color del principio activo (amarillo) es una reacción adversa frecuente que ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel también puede ocurrir durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción ocasional en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Se notificó dolor/irritación bucal en aproximadamente el 14% de los pacientes. Los acontecimientos mencionados anteriormente no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento.

Hemorragia y hemorragia tumoral. Durante el período post-comercialización se han notificado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos fatales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, tumoral, del tracto urinario y cerebral. En ensayos clínicos, la hemorragia tumoral relacionada con el tratamiento ocurrió en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST. Estos acontecimientos pueden ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar. En 2 pacientes (-1,8%) que recibían SUTENT en un ensayo clínico fase 2 en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (NSCLC) metastásico se produjo hemorragia pulmonar fatal. Ambos pacientes tenían histología celular escamosa. SUTENT no está aprobado para el uso en pacientes con NSCLC. En un ensayo de GIST en fase 3 se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con SUTENT, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y que recibían SUTENT, el 39% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con el 11% de los pacientes que recibieron interferón alfa. Once pacientes (3,1%) en tratamiento con sunitinib *versus* 1 (0,3%) paciente que recibió interferón alfa presentaron hemorragias de grado 3 o superiores relacionadas con el tratamiento. El 26% de los pacientes en tratamiento con sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, presentaron hemorragias. Se observaron acontecimientos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 19% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio fase 3 de pNET en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo. La valoración rutinaria de este acontecimiento debe incluir recuentos sanguíneos completos y un reconocimiento físico. La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más frecuente, habiendo sido notificada en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Alguno de estos acontecimientos de epistaxis fue grave, si bien muy raramente fatales. **Trastornos gastrointestinales.** Las reacciones adversas gastrointestinales que se notificaron más frecuentemente fueron náuseas, diarrea, estomatitis, dispepsia y vómitos (ver sección Reacciones Adversas). El tratamiento de soporte de las reacciones adversas gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación con propiedades antieméticas o antiidiarreicas. Raramente se han producido complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces fatales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con sunitinib. En el ensayo en fase 3 de GIST, el 0,5% de los pacientes que recibieron placebo presentaron hemorragia gastrointestinal fatal relacionada con el tratamiento.

Hipertensión. Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en aproximadamente el 16% de los pacientes con tumores sólidos. La dosis de sunitinib fue reducida o su administración se suspendió temporalmente en aproximadamente el 2,7% de los pacientes que experimentaron hipertensión. No se interrumpió el tratamiento con sunitinib de forma permanente en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos se produjo hipertensión severa (>200 mmHg sistólico ó 110 mmHg diastólico). En el estudio de CCRM en pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 30% de los pacientes que recibieron

tratamiento con sunitinib y el 6% de los pacientes que recibieron IFN-α experimentaron hipertensión relacionada con el tratamiento. Ésta fue grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en el 6% de los pacientes con IFN-α. Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en el 23% de los pacientes que recibieron sunitinib en un ensayo fase 3 en pNET, en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo. Se observó hipertensión severa en el 10% de los pacientes con pNET en el brazo sunitinib y en el 3% de los pacientes en placebo. Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada. **Trastornos hematológicos.** Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos, de intensidad de grado 3 y 4 respectivamente, en el 10% y en el 1,7% de los pacientes del estudio fase 3 en GIST, en el 16% y en el 1,6% de los pacientes del estudio fase 3 en CCRM y en el 13% y 2,4% de pacientes en el ensayo fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4 respectivamente, en el 3,7% y en el 0,4% de los pacientes del estudio fase 3 en GIST, en el 8,2% y en el 1,1% de los pacientes del estudio fase 3 en CCRM y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes en el ensayo fase 3 de pNET. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios fase 3 fue mortal, aunque a lo largo de la experiencia post-comercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib. **Trastornos cardíacos.** Durante el período post-comercialización se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardíaco, cardiomiopatía y trastornos miocárdicos, algunos de ellos fatales, como disminución. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) e insuficiencia cardiaca cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. En los ensayos clínicos, se produjeron disminuciones en el LVEF de ≥ 20% y por debajo del límite inferior normal en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con SUTENT, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la

malato de sunitinib, equivalente a 12,5 mg; 25 mg ó 50 mg de sunitinib respectivamente. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula dura. SUTENT 12,5 mg: cápsulas de gelatina con tapa naranja y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 12,5 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 25 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 25 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 50 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo color caramelo, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 50 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** **Tumores del estroma gastrointestinal (GIST).** SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) en adultos después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib debido a resistencia o intolerancia.

Carcinoma de células renales metastásico (CCRM). SUTENT está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (CCRM) en adultos. **Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET)*.** SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados, no resecables o metastásicos, con progresión de la enfermedad en adultos. La experiencia con SUTENT como tratamiento en primera línea es limitada. **Posología y forma de administración.** El tratamiento con sunitinib debe ser iniciado por un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerosos. En el caso de GIST y CCRM, la dosis recomendada de SUTENT es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un período de 4 semanas consecutivas, seguido por un período de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas. En el caso de pNET, la dosis recomendada de SUTENT es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin período de descanso programado. Ajuste de dosis. **Seguridad y tolerabilidad.** En el caso de GIST y CCRM, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg. En el caso de pNET, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día. Puede ser necesario interrumpir la administración según la seguridad y la tolerabilidad individual. **Inhibidores/inductores del CYP3A4.** La administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de SUTENT en tramos de 12,5mg (hasta 87,5mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. La administración concomitante de SUTENT con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o con un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4. **Poblaciones especiales: Población pediátrica:** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de SUTENT en pacientes por debajo de 18 años de edad. No hay más datos disponibles. No hay un uso relevante de SUTENT en niños desde el nacimiento hasta una edad inferior a 6 años en la indicación de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib debido a resistencia o intolerancia. No hay un uso relevante de SUTENT en población pediátrica en las indicaciones para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico y para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados, no resecables o metastásicos, con progresión de la enfermedad. No se recomienda el uso de SUTENT en la población pediátrica. **Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años):** Aproximadamente un tercio de los pacientes en los estudios clínicos que recibieron sunitinib tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores. **Insuficiencia hepática:** No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C). **Insuficiencia renal:** No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial cuando se administra SUTENT a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Los ajustes de dosis posteriores se deben realizar en función de la seguridad y tolerabilidad individual. **Forma de administración.** SUTENT se administra por vía oral. Puede tomarse con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede reducir la concentración plasmática de sunitinib (ver Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede aumentar la concentración plasmática de sunitinib (ver Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Alteraciones de la piel y tejidos.** La decoloración de la piel, posiblemente debido al color del principio activo (amarillo) es una reacción adversa frecuente que ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel también puede ocurrir durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción ocasional en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Se notificó dolor/irritación bucal en aproximadamente el 14% de los pacientes. Los acontecimientos mencionados anteriormente no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento.

Tabla 2 - Reacciones adversas notificadas en los estudios de CCRM resistente a citoquinas y sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada con SUTENT

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	89 (16,4%)	46 (8,5%)	5 (0,9%)
	Muy frecuente	Trombocitopenia	86 (15,8%)	37 (6,8%)	5 (0,9%)
	Muy frecuente	Anemia	68 (12,5%)	21 (3,9%)	4 (0,7%)
	Muy frecuente	Leucopenia	55 (8,3%)	20 (3,7%)	0 (0%)
	Frecuente	Linfopenia	21 (3,9%)	12 (2,2%)	1 (0,2%)
Trastornos endocrinos	Muy frecuente	Hipotiroidismo	69 (12,7%)	7 (1,3%)	0 (0%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Apetito disminuido*	205 (37,7%)	9 (1,7%)	0 (0%)
	Frecuente	Deshidratación	33 (6,1%)	7 (1,3%)	1 (0,2%)
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio	22 (4,0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Depresión	15 (2,8%)	1 (0,2%)	0 (0%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Alteración del gusto ²	251 (46,1%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Cefalea	82 (15,1%)	3 (0,6%)	0 (0%)
	Frecuente	Mareos	38 (7,0%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Frecuente	Neuropatía periférica	35 (6,4%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Parestesia	35 (6,4%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Hipostenesia	20 (3,7%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Hiperestesia	17 (3,1%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Aumento del lagrimeo	39 (7,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos oculares	Frecuente	Edema del párpado	12 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Hipertensión	149 (27,4%)	56 (10,3%)	0 (0%)
Trastornos vasculares	Frecuente	Rubefacción	17 (3,1%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Solcos	12 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Epistaxis	87 (16,0%)	3 (0,6%)	0 (0%)
	Frecuente	Disnea	45 (8,3%)	6 (1,1%)	0 (0%)
	Frecuente	Dolor faringolaríngeo	26 (4,8%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Frecuente	Tos	23 (4,2%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Distonia	16 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Sequedad nasal	14 (2,6%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Derrame pleural	12 (2,2%)	3 (0,6%)	0 (0%)
	Frecuente	Congestión nasal	12 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Disnea de esfuerzo	11 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Disnea	11 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	326 (59,9%)	39 (7,2)	0 (0%)
	Muy frecuente	Náuseas	290 (53,3%)	19 (3,5%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Estomatitis/ estomatitis aftosa	192 (35,3%)	14 (2,6%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	189 (34,7%)	8 (1,5%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Vómitos	180 (33,1%)	17 (3,1%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Dolor abdominal/ ³ Distensión	99 (18,2%)	9 (1,7%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Estrañamiento	83 (15,3%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Glosodinia	63 (11,6%)	0 (0%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Dolor bucal	62 (11,4%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Flatulencia	60 (11,0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Sequedad de boca	56 (10,3%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastroesofágico	50 (9,2%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Frecuente	Distasia	20 (3,7%)	2 (0,4%)	1 (0,2%)
	Frecuente	Queratitis	19 (3,5%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sangrado gingival	18 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Hemorroides	18 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Proctalgia	17 (3,1%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Frecuente	Úlceración de la boca	16 (2,9%)	0 (0%)	1 (0,2%)
	Frecuente	Hemorragia rectal	13 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Molestias en el estomago	12 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)
Frecuente	Eructos	11 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Piel amarilla/ Deoloración de la piel	153 (28,1%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Síndrome de eritroestesia palmo-plantar	139 (25,6%)	44 (8,1%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Eripción	122 (22,4%)	3 (0,6%)	1 (0,2%)
	Muy frecuente	Sequedad de piel	108 (19,9%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Cambio de coloración del pelo	103 (18,9%)	0 (0%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Alopecia	64 (11,8%)	0 (0%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Eritema	58 (10,7%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Frecuente	Exfoliación de la piel	47 (8,6%)	4 (0,7%)	0 (0%)
	Frecuente	Reacción cutánea/trastorno de la piel	42 (7,7%)	6 (1,1%)	0 (0%)
	Frecuente	Prurito	40 (7,4%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Frecuente	Edema periorbital	31 (5,7%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Frecuente	Lesión de la piel	27 (5,0%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Frecuente	Dermatitis	26 (4,8%)	4 (0,7%)	0 (0%)
	Frecuente	Trastornos en las uñas/cambio de color	25 (4,6%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Ampollas	23 (4,2%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Frecuente	Hiperqueratosis	22 (4,0%)	4 (0,7%)	0 (0%)
	Frecuente	Acné	19 (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Dolor en las extremidades	96 (17,6%)	6 (1,1%)	0 (0%)
	Frecuente	Artralgia	51 (9,4%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Frecuente	Mialgia	49 (9,0%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Frecuente	Espasmos musculares	26 (4,8%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Dolor de espalda	17 (3,1%)	2 (0,4%)	0 (0%)
Frecuente	Dolor musculoesquelético	11 (2,0%)	2 (0,4%)	0 (0%)	
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Cromaturia	17 (3,1%)	0 (0,0%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Fatiga/lasenia	373 (68,6%)	93 (17,1%)	1 (0,2%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	134 (24,6%)	8 (1,5%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Edema ⁴	83 (15,3%)	4 (0,7%)	0 (0%)
	Frecuente	Pirexia	37 (6,8%)	3 (0,6%)	0 (0%)
	Frecuente	Escalofríos	34 (6,3%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Frecuente	Dolor	21 (3,9%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Dolor de pecho	13 (2,4%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Frecuente	Enfermedad de tipo gripal	11 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Muy frecuente	Fracción de eyeción disminuida/anormal	86 (15,8%)	16 (2,9%)	0 (0%)
	Frecuente	Disminución del peso	58 (10,7%)	1 (0,2%)	0 (0%)
	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	41 (7,5%)	15 (2,8%)	2 (0,4%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Disminución del recuento de glóbulos blancos ⁵	37 (6,8%)	16 (2,9%)	0 (0%)
	Frecuente	Lipasa elevada	36 (6,6%)	19 (3,5%)	11 (2%)
	Frecuente	Disminución de la hemoglobina	25 (4,6%)	8 (1,5%)	0 (0%)
	Frecuente	Amilasa elevada en sangre	19 (3,5%)	11 (2,0%)	2 (0,4%)
	Frecuente	Creatina fosfoquinasa sanguínea elevada	19 (3,5%)	7 (1,3%)	2 (0,4%)
	Frecuente	Aumento de la aspartato aminotransferasa	18 (3,3%)	7 (1,3%)	2 (0%)
	Frecuente	Aumento de la creatinina en sangre	17 (3,1%)	3 (0,6%)	0 (0%)
	Frecuente	Aumento de la presión sanguínea	15 (2,8%)	2 (0,4%)	0 (0%)
	Frecuente	Aumento de la alamina aminotransferasa	14 (2,6%)	7 (1,3%)	2 (0,4%)
	Frecuente	Cualquier acontecimiento adverso	524 (96,3%)	297 (54,6%)	59 (10,8%)

Se han combinado los siguientes términos: *Anorexia y disminución del apetito. ²Dispepsia, agustia y alteración del gusto. ³Dolor abdominal y dolor abdominal alto. ⁴Edema, edema periférico y edema de cara. ⁵Disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución del recuento de neutrófilos y disminución del recuento de leucocitos.

LVEF hayan sido progresivas y en muchas ocasiones mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el ensayo en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 27% de los pacientes tratados con SUTENT y el 15% de los tratados con IFN-α tuvieron unos valores de LVEF por debajo del límite inferior del valor normal. A dos pacientes (<1%) que recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). En pacientes con GIST, en el 0,7% de los pacientes tratados con SUTENT y en el 1% de los pacientes tratados con placebo se notificaron "insuficiencia cardiaca", "insuficiencia cardiaca congestiva" o "insuficiencia ventricular izquierda" relacionadas con el tratamiento. En el ensayo pivotal fase 3 de GIST (n=312), hubo un 1% de reacciones cardiacas fatales relacionadas con el tratamiento en cada uno de los brazos del ensayo (es decir, tanto en el brazo de sunitinib como en el brazo placebo). En un ensayo en fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de pacientes experimentaron infarto de miocardio fatal relacionado con el tratamiento, y en el ensayo en fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada presentaron acontecimientos cardiacos fatales el 0,6% de los pacientes en el brazo de IFN-α y 0% de pacientes en el brazo de sunitinib. En el ensayo fase 3 de pNET, un paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardiaca fatal relacionada con el tratamiento. La relación, si la hay, entre la inhibición del receptor de tirosina kinasa (RTK) y la función cardiaca no está clara. Fueron excluidos de los ensayos clínicos con sunitinib los pacientes que presentaron acontecimientos cardiacos dentro de los 12 meses previos a la administración de SUTENT, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes pueden encontrarse en un riesgo más alto de desarrollar disfunción del ventrículo izquierdo relacionada con el medicamento. Se ha de realizar una estrecha monitorización en busca de signos y síntomas de ICC, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardiacos y/o antecedentes de enfermedad coronaria. Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben sunitinib. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la LVEF mientras el paciente esté recibiendo sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardiacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyeción. En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de SUTENT. La administración de SUTENT debe interrumpirse y/o reducirse la dosis en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyeción <50% y >20% por debajo del nivel basal. *Prolongación del intervalo QT.* Los datos de ensayos pre-clínicos (*in vivo e in vitro*), a una dosis equivalente más alta que la recomendada en humanos, indican que sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización cardiaca (induciendo o prolongando el intervalo QT). Se han observado incrementos en el intervalo QTc por encima de 500 mseg en un 0,5% y cambios desde los niveles basales por encima de 60 mseg en un 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. Se ha observado que aproximadamente dos veces las concentraciones terapéuticas, sunitinib prolonga el intervalo QTc (Corrección de Frederica). Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un ensayo en 24 pacientes, de edad comprendida entre 20-87 años, con tumores avanzados. Los resultados de este estudio demostraron que sunitinib tenía un efecto en el intervalo QTc (definido como el cambio medio ajustado a placebo de > 10 mseg con un límite superior > 15 mseg y un IC del 90%) a una concentración terapéutica (día 3) utilizando el método de la corrección del primer día, y una concentración superior a la terapéutica (día 9) utilizando ambos métodos de corrección del nivel basal. Ningún paciente tuvo un valor de QTc > 500 mseg. Aunque en el día 3 se observó un efecto en el intervalo QTc 24 horas después de la administración de la dosis (es decir, a la concentración plasmática esperada tras la administración de la dosis de inicio recomendada de 50 mg) aplicando el método de corrección del primer día, la importancia clínica de este hallazgo no está clara. Utilizando una serie completa de evaluaciones del ECG a tiempos mayores o iguales de exposición terapéutica, se observó que ninguno de los pacientes en el grupo ITT desarrolló prolongaciones del intervalo QTc considerados como "graves" (es decir, de grado 3 o superior según el CTCAE versión 3.0). A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio máximo del intervalo QTc (Corrección de Frederica) respecto al nivel basal fue de 9,6 mseg (IC 90% 15,1 mseg). Aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo sobre el nivel basal del intervalo QTc fue de 15,4 mseg (IC 90% 22,4 mseg). Utilizando como control positivo moxifloxacino (400 mg), se observó una media máxima del cambio en el intervalo QTc de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0). La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo *Torsade de pointes*. Se han observado *Torsade de pointes* en <0,1% de los pacientes expuestos a sunitinib. Sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrofisiológicas. La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada por el posible incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib (ver Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). *Acontecimientos tromboembólicos venosos.* Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en aproximadamente el 1,0% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron SUTENT dentro de los ensayos clínicos, incluyendo GIST y CCRM. Siete pacientes (3%) en el brazo de SUTENT y ninguno en el brazo placebo en el ensayo en fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; cinco de los siete sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y dos de grado 1 ó 2. Cuatro de estos siete pacientes de GIST interrumpieron el tratamiento tras la primera observación de TVP. Trece pacientes (3%) en tratamiento con SUTENT en el estudio en fase 3 para CCRM no tratado previamente y cuatro pacientes (2%) en los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento. Nueve de estos pacientes sufrieron embolismos pulmonares, uno de grado 2 y ocho de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP, uno de grado 1, dos de grado 2, cuatro de grado 3 y uno de grado 4. En los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y en tratamiento con IFN-α, hubo seis (2%) acontecimientos tromboembólicos venosos; un paciente (<1%) experimentó un TVP de grado 3 y cinco pacientes (1%) sufrieron embolismos pulmonares, todos de grado 4. En el ensayo fase 3 de pNET no se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en los pacientes que recibieron sunitinib, pero se notificó una TVP Grado 2 en un paciente que recibió placebo. No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro en GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la fase de post comercialización (ver acontecimientos respiratorios y sección Reacciones adversas). *Acontecimientos tromboembólicos arteriales.* Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA), en ocasiones fatales, en pacientes tratados con sunitinib. Los acontecimientos más frecuentes fueron accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con los ATA, aparte de la enfermedad maligna subyacente y la edad > 65 años, incluyen hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad tromboembólica previa. *Acontecimientos respiratorios.* Los pacientes que presentaron embolismo pulmonar en los 12 meses previos, fueron excluidos de los ensayos clínicos de SUTENT. En los pacientes que recibieron SUTENT en los estudios de registro Fase 3, se notificaron acontecimientos pulmonares relacionados con el tratamiento (es decir, disnea, derrame pleural, embolismo pulmonar o edema pulmonar) en aproximadamente el 5% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 14% de los pacientes con CCRM y en el 7,2% de los pacientes con pNET. Aproximadamente el 8% de pacientes con tumores sólidos, incluyendo GIST y CCRM, que recibieron SUTENT en los ensayos clínicos, experimentaron acontecimientos pulmonares relacionados con el tratamiento. Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 1,3% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 0,8% de los pacientes con CCRM, que recibieron SUTENT en los estudios en fase 3 (ver Acontecimientos tromboembólicos venosos). No se notificó ningún embolismo pulmonar relacionado con el tratamiento en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el ensayo fase 3. Se han observado casos raros con desenlace fatal en la fase de post-comercialización (ver Reacciones adversas). *Alteraciones tiroideas.* Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea y tratar a aquellos pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Todos los pacientes en tratamiento con sunitinib deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de alteraciones tiroideas. En los pacientes con signos y/o síntomas que sugieran alteraciones tiroideas se debe monitorizar la función tiroidea y se les debe tratar conforme a la práctica médica habitual. Se ha observado que el hipotiroidismo se produce tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib. Se notificó hipotiroidismo como acontecimiento adverso en 7 pacientes (4%) que recibieron SUTENT a lo largo de los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas; y en nueve pacientes (2%) en el brazo de SUTENT y en un paciente (<1%) en el brazo de IFN-α en el estudio de pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la TSH en 4 pacientes (2%) de CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de aparición de hipotiroidismo a consecuencia del tratamiento. El hipotiroidismo adquirido con el tratamiento se observó en 8 pacientes de GIST (4%) en el brazo de SUTENT versus 1 (1%) en el brazo placebo. En el ensayo fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo relacionado con el tratamiento en 5 pacientes (6%) que recibieron sunitinib y en un paciente (1%) con placebo. En ensayos clínicos y durante la experiencia post comercialización, se han notificado casos raros de hipertiroidismo, algunos de los cuales fueron seguidos de hipotiroidismo. *Pancreatitis.* Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en los pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general, no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos. De forma poco frecuente (<1%) se han observado casos de pancreatitis en pacientes que recibían SUTENT para GIST o CCRM. Se han notificado casos de acontecimientos pancreáticos graves, algunos de ellos con desenlace fatal. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deben suspender el tratamiento con sunitinib y se les debe proporcionar soporte médico adecuado. No se han notificado pancreatitis relacionadas con el tratamiento en el estudio fase de pNET. *Hepatotoxicidad.* Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultado fatal, en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Se deben monitorizar las pruebas de función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si aparecen

Tabla 3 - Reacciones adversas notificadas en el estudio fase 3 en pNET con SUTENT

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los Grados (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	24 (28,9%)	6 (7,2%)	4 (4,8%)
	Muy frecuente	Tombocitopenia	14 (16,9%)	2 (2,4%)	1 (1,2%)
Sistema linfático	Frecuente	Leucopenia	8 (9,6%)	4 (4,8%)	1 (1,2%)
	Frecuente	Hipofibrinólisis	3 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos endocrinos	Muy frecuente	Hipotensión	17 (20,5%)	2 (2,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Apetito disminuido y de la nutrición	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia	17 (20,5%)	2 (2,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Apetito disminuido	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Insomnio	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disgeusia	16 (19,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea	10 (12,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Mareos	5 (6,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Trastornos oculares	Frecuente	Edema del párpado	5 (6,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Hipertensión	19 (22,9%)	8 (9,6%)	0 (0,0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Epistaxis	16 (19,3%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disnea	6 (7,2%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	44 (53,0%)	4 (4,8%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Náuseas	32 (38,6%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Vómitos	21 (25,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Estomatitis	18 (21,7%)	3 (3,6%)	0 (0,0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Dolor abdominal	12 (14,5%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	12 (14,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Estreñimiento	8 (9,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de boca	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Dolor abdominal superior	6 (7,2%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Estomatitis aftosa	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Flatulencia	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Hemorragia gingival	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Cambio de coloración del pelo	24 (28,9%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Síndrome de eritodisestesia palmoplantar	19 (22,9%)	5 (6,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Erupción	13 (15,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Sequedad de piel	11 (13,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Trastornos en las uñas	8 (9,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Eritema	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Piel amarillenta	6 (7,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Alopécia	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Dolor en las extremidades	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Arralgia	6 (7,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Fatiga/Astenia	46 (55,4%)	5 (6,0%)	1 (1,2%)
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	13 (15,7%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Disminución del peso	11 (13,3%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Cualquier acontecimiento adverso	81 (97,6%)	29 (34,9%)	7 (8,4%)

Tabla 4 - Reacciones adversas notificadas durante la experiencia post-comercialización

Los siguientes tipos de reacciones han sido notificadas a partir de la experiencia post-comercialización de SUTENT. Incluyen notificaciones de casos espontáneos así como reacciones adversas graves notificadas a partir de los estudios en marcha, los programas de acceso expandido, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no aprobadas.

Infecciones e infestaciones^a	
Frecuencia no conocida	Infecciones (con o sin neutropenia)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático^b	
Frecuencia no conocida	Micronangiopatía trombótica
Trastornos del sistema inmunológico^c	
Frecuencia no conocida	AnGIOEDEMA, reacción de hipersensibilidad
Trastornos endocrinos^d	
Frecuencia no conocida	Hipertiroidismo
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular izquierda
Raras:	Prolongación del intervalo QT, torsade de pointes
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes:	Pancreatitis
Raras:	Perforación gastrointestinal
Frecuencia no conocida	Cardiomiopatía, derrame pericárdico
Trastornos hepatobiliares^e	
Poco frecuentes:	Insuficiencia hepática
Frecuencia no conocida	Hepatitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo^f	
Frecuencia no conocida	Miopatía y/o rabdomiolisis
Frecuencia no conocida	Formación de fistulas
Frecuencia no conocida	Alteración de la cicatrización de heridas
Frecuencia no conocida	Osteonecrosis del maxilar
Trastornos renales y urinarios^g	
Frecuencia no conocida	Fallo renal, insuficiencia renal aguda, proteinuria, síndrome nefrótico
Trastornos pulmonares^h	
Frecuencia no conocida	Derrame pleural
Frecuencia no conocida	Embolismo pulmonar e insuficiencia respiratoria
Exploraciones complementarias:	
Frecuencias:	Tirotropina (TSH) elevada

^aInfecciones e infestaciones: Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), incluyendo neumonía. Hubo pocos casos con desenlace mortal.
^bTrastornos de la sangre y del sistema linfático: Se han notificado casos raros de microangiopatía trombótica. Se recomienda la interrupción temporal de SUTENT, y una vez resuelto, queda a juicio del médico reiniciar el tratamiento.
^cTrastornos del sistema inmunológico: Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.
^dTrastornos endocrinos: En ensayos clínicos y durante la experiencia post comercialización, se han notificado casos raros de hipertiroidismo, algunos de los cuales fueron seguidos de hipotiroidismo (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo).
^eTrastornos hepatobiliares: Se ha notificado distensión hepática que puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o insuficiencia hepática (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo).
^fTrastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Se han notificado casos raros de miopatía y/o rabdomiolisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual. Se han notificado casos de formación de fistulas algunas veces asociados con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace fatal. Se han notificado casos de alteración de la cicatrización de heridas durante el tratamiento con SUTENT. Se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con SUTENT. La mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para la ONM, en particular la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo).
^gTrastornos renales y urinarios: Se han notificado casos de alteración renal, fallo renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace fatal. Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con SUTENT. En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con SUTENT (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo).
^hTrastornos pulmonares: Se han notificados casos de embolismo pulmonar en algunos casos con desenlace fatal.

cápsulas: 5.312,42 €. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida. Consulte la Ficha Técnica completa antes de prescribir. Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica de Pfizer en www.pfizer.es o llamando al 900 354 321.

*** La indicación en pNET, aprobada por la Comisión Europea en noviembre 2010, se encuentra actualmente en la fase de negociación nacional de su precio y reembolso, por lo que los precios indicados anteriormente sólo aplican a las indicaciones de GIST y CCRM.**

REFERENCIAS: 1. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alpha as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 2008;26 (No 15S):abstr 5024. 2. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alpha as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Presented at ASCO 2008:Oral 5024. 3. SUTENT. Ficha técnica. 2008. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sutent/H-687-PI-es.pdf>. Último acceso: octubre 2008. 4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-24.

signos o síntomas de insuficiencia hepática, se interrumpirá el tratamiento con SUTENT y se instaurarán las medidas de soporte adecuadas. **Función renal.** Se han notificado casos de alteración renal, insuficiencia renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace fatal. Los factores de riesgo asociados a la alteración/insuficiencia renal en pacientes que reciben sunitinib incluyen, además del carcinoma de células renales subyacente, edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal subyacente, fallo cardíaco, hipertensión, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rabdomiolisis. En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con SUTENT. Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria. En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con SUTENT. **Fístula.** En caso de que se forme una fístula, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib. Se dispone de información limitada del uso continuado de sunitinib en pacientes con fístula. **Alteración de la cicatrización de heridas.** Durante el tratamiento con sunitinib se han notificado casos de alteración en la cicatrización de heridas. No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía. **Osteonecrosis del maxilar (ONM).** Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con SUTENT. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes que habían recibido un tratamiento anterior o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Por tanto, se debe tener precaución cuando se utilicen SUTENT y bifosfonatos por vía intravenosa tanto de forma simultánea como secuencial. Los procedimientos dentales invasivos también se han identificado como un factor de riesgo. Antes del tratamiento con SUTENT, se debe considerar realizar un examen dental y los adecuados cuidados dentales preventivos. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos (ver Reacciones adversas). **Hipersensibilidad/angioedema.** Si aparece angioedema debido a hipersensibilidad, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte estándar.

Trastornos del sistema nervioso. Alteración del sentido del gusto. Se notificó disgeusia en aproximadamente el 28% de los pacientes que recibieron SUTENT en los ensayos clínicos. **Convulsiones.** En los estudios clínicos con SUTENT y en la experiencia post comercialización, se han observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis en el cerebro. Además, ha habido pocas notificaciones (<1%) de sujetos que presentaban convulsiones y evidencia radiológica de síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (SLRP). Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con SLRP, tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de SUTENT; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos. **Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib.** En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞} del combinado [sunitinib-metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver Posología y forma de administración). **Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib.** En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞} del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de SUTENT con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver Posología y forma de administración). **Anticoagulantes.** Raramente se ha observado hemorragia en pacientes tratados con sunitinib (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas). Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo warfarina; acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante el recuento sanguíneo completo (plaquetas), los factores de coagulación (PT/INR) y un examen físico. **Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con SUTENT. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. SUTENT no debe utilizarse durante el embarazo ni en ninguna mujer que no esté utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza SUTENT durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento con SUTENT, debe ser informada del daño potencial para el feto. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz y que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con SUTENT. **Lactancia.** Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su principal metabolito activo se excreta en la leche materna. Puesto que las sustancias activas se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras tomen SUTENT. **Fertilidad.** Conforme a los hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con SUTENT. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes de que pueden experimentar mareos durante el tratamiento con sunitinib. **Reacciones adversas.** Las reacciones adversas graves más importantes relacionadas con SUTENT en pacientes con tumores sólidos fueron embolismo pulmonar (1%), trombocitopenia (1%), hemorragia tumoral (0,9%), neutropenia febril (0,4%) e hipertensión (0,4%). Las reacciones adversas más frecuentes (experimentadas por al menos el 20% de los pacientes) de cualquier grado incluyeron: fatiga; trastornos gastrointestinales, como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos; decoloración de la piel; disgeusia y anorexia. Fatiga, hipertensión y neutropenia fueron las reacciones adversas de Grado 3 más frecuentes, y el aumento de lipasa fue la reacción adversa de Grado 4 más frecuente en pacientes con tumores sólidos. Se produjo hepatitis y fallo hepático en <1% de los pacientes y prolongación del intervalo QT en <0,1% (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Otros acontecimientos fatales distintos de los relacionados en Advertencias y precauciones especiales de empleo o en Reacciones adversas que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, rabdomiolisis, accidente cerebrovascular, deshidratación, insuficiencia adrenal, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, derrame pleural, neumotórax, shock y muerte súbita. Las reacciones adversas que se notificaron en >2% de los pacientes con GIST y CCRM y en >5% de los pacientes con pNET en el estudio fase 3, se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sobredosis. No existe un antídoto específico para la sobredosis con sunitinib y el tratamiento de la misma debe consistir en las medidas generales de soporte. En caso necesario, la eliminación de la sustancia activa no absorbida se puede conseguir mediante emesis o lavado gástrico. Se han notificado unos pocos casos de sobredosis; estos casos fueron asociados con reacciones adversas concordantes con el perfil de seguridad conocido de sunitinib, o bien sin reacciones adversas. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Contenido de la cápsula: manitol (E421), croscarmelosa de sodio, povidona (K-25), estearato de magnesio. Cubierta de la cápsula: gelatina, óxido de hierro rojo (E172), dióxido de titanio (E171). Tinta de impresión: shellac, propilenglicol, hidróxido de sodio, povidona, dióxido de titanio (E171). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere ninguna precaución especial de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno, que contienen 30 cápsulas. **Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EU/1/06/347/001-003. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN /RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 19 de julio de 2006. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Diciembre 2010. **PRESENTACIONES Y PVP (IVA):** SUTENT 12,5mg, 30cápsulas: 1.382,08€; SUTENT 25mg, 30cápsulas: 2.700,19€; SUTENT 50 mg, 30



SUTENT®:
estándar de tratamiento en 1ª línea
del carcinoma renal metastático¹

SUTENT® combina eficacia y buena tolerabilidad con la comodidad de una cápsula al día.¹⁻⁴

- SUTENT® duplica la mediana de supervivencia libre de progresión frente a IFN- α (**11 frente a 5 meses**; HR=0,42; IC al 95% 0,32-0,54; $p<0,001$).^{1,4}
- Las tasas de respuesta objetiva por criterio de revisión independiente fueron de 39% con SUTENT® frente al 8% con IFN- α y las tasas de respuesta objetiva evaluadas por el investigador fueron del 47% frente al 12%, respectivamente.^{1,2}
- SUTENT® proporcionó una supervivencia global de más de 2 años.²

Pfizer Oncología

SUTENT^{cápsulas}
malato de sunitinib 